

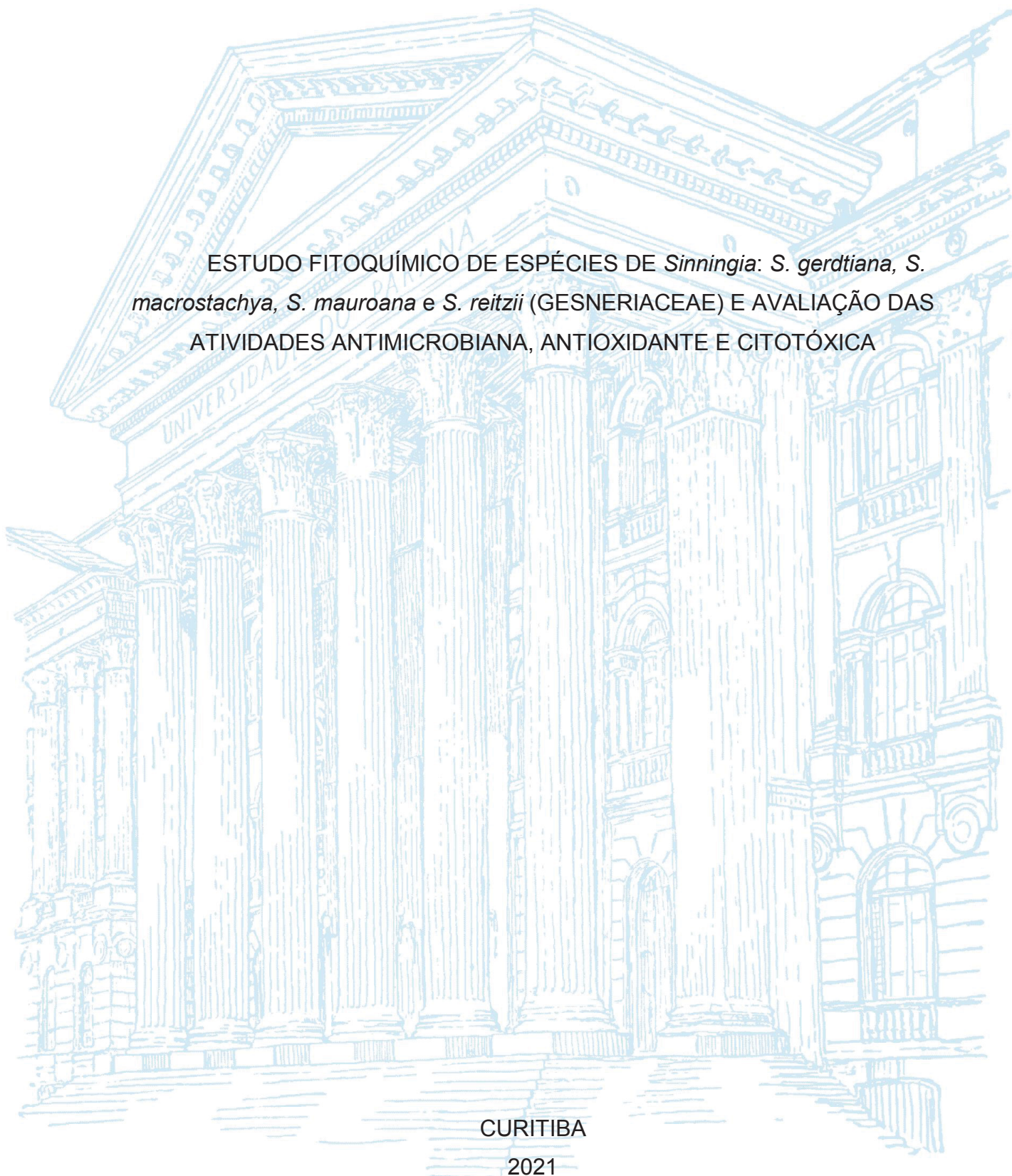
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

VANESSA WINIEWSKI

ESTUDO FITOQUÍMICO DE ESPÉCIES DE *Sinningia*: *S. gerdiana*, *S. macrostachya*, *S. mauroana* e *S. reitzii* (GESNERIACEAE) E AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES ANTIMICROBIANA, ANTIOXIDANTE E CITOTÓXICA

CURITIBA

2021



VANESSA WINIEWSKI

ESTUDO FITOQUÍMICO DE ESPÉCIES DE *Sinningia*: *S. gerdtiana*, *S. macrostachya*, *S. mauroana* E *S. reitzii* (GESNERIACEAE) E AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES ANTIMICROBIANA, ANTIOXIDANTE E CITOTÓXICA

Tese apresentada ao curso de Pós-Graduação em Química, Setor de Ciências Exatas, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Química.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Élide Alves Stefanello

CURITIBA

2021

Catálogo na Fonte: Sistema de Bibliotecas, UFPR
Biblioteca de Ciência e Tecnologia

W772c Winiewski, Vanessa

Estudo fitoquímico de espécies de *simningia* [recurso eletrônico] : *S. gerdiana*, *S. macrostachya*, *S. mauroana* e *S. reitzii* (*gesneriaceae*) e avaliação das atividades antimicrobiana, antioxidante e citotóxica / Vanessa Winiewski. – Curitiba, 2021.

Tese - Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Exatas, Programa de Pós-Graduação em Química, 2021.

Orientadora: Maria Élide Alves Stefanello.

1. Fitoquímicos. 2. Antioxidantes. 3. Antraquinonas. 4. Esteroides. 5. Flavonoides.
6. Sesquiterpenos. I. Universidade Federal do Paraná. II. Stefanello, Maria Élide Alves.
III. Título.

CDD: 615.321

Bibliotecária: Vanusa Maciel CRB- 9/1928



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS EXATAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO QUÍMICA -
40001016026P2

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em QUÍMICA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da tese de Doutorado de **VANESSA WINIEWSKI** intitulada: **Estudo fitoquímico de espécies de Sinningia: S. gerdiana, S. macrostachya, S. mauroana e S. reitzii (Gesneriaceae), e avaliação das atividades antimicrobiana, antioxidante e citotóxica**, sob orientação da Profa. Dra. MARIA ÉLIDA ALVES STEFANELLO, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua aprovação no rito de defesa. A outorga do título de doutor está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 16 de Junho de 2021.

MARIA ÉLIDA ALVES STEFANELLO
Presidente da Banca Examinadora

EMMANOEL VILAÇA COSTA
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS)

MARIA HELENA SARRAGIOTTO
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ)

ANDERSSON BARISON
Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

CAROLINE DA ROS MONTES D'OCA
Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

AGRADECIMENTOS

À professora Dra. Maria Élide Alves Stefanello pela orientação, ensinamentos, amizade, um exemplo de profissional dedicada, meu eterno agradecimento e carinho.

Aos professores do departamento de Química da UFPR em especial Prof. Dr. Andersson Barison, Dra. Caroline Da Ros Montes D'Oca, Dr. Francisco de Assis Marques e Dr. Leandro Piovan por participarem das bancas de qualificação e defesa.

Aos professores Dr. Emmanoel Vilaça Costa e Dra. Maria Helena Sarragiotto por participação e contribuição na banca de defesa.

Ao professor Dr. Eduardo Lemos de Sá do departamento de Química da UFPR pela realização dos cálculos teóricos.

Ao professor Dr. Marcos José Salvador do Instituto de Biologia da UNICAMP, pela realização dos ensaios biológicos.

À Clarisse B. Poliquesi, do Museu Botânico Municipal de Curitiba, e ao Mauro Peixoto, do Instituto Plantarum, pela coleta e identificação das espécies deste trabalho.

Ao Centro de Ressonância Magnética Nuclear da UFPR (CRMN e LabRMN-DQUI), pela realização dos espectros de RMN e disponibilidade dos equipamentos.

Ao Complexo de Centrais de Apoio à Pesquisa da Universidade Estadual de Maringá (COMCAP – UEM) sob supervisão da professora Dra. Maria Helena Sarragiotto, e a Dra. Flávia Lada Degaut Pontes técnica do laboratório de Cromatografia e Espectrometria de Massas do Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular da UFPR pela realização dos espectros de massas.

Ao excelente Programa de Pós-graduação em Química da UFPR, pela estrutura e suporte.

À Universidade Federal do Paraná, pela estrutura.

Aos órgãos de fomento Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e Fundação Araucária de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Paraná.

A minha família Pai, Mãe, Jaqueline, Felipe e Geovane que mesmo de longe sempre me apoiaram.

Aos amigos que formei durante esse tempo em especial a Magali Silva de Amorim que mesmo estando distante nos últimos anos, sempre se faz presente. A Yane Honorato muito obrigada pelas conversas, cafézinhos e passeios por Curitiba. Ao Cristhian Oliveira, meu companheiro de estudos e também laboratório durante anos, com certeza a nossa amizade durará muito ainda. A Tassya Thaiza Matos e Mayara Fornari, amigas do LABPAM e Cruzeiro do Sul, muito obrigada por todo carinho, foi essencial a presença de vocês nesse tempo.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

Obrigada!

“Toda a nossa ciência, comparada com a realidade, é primitiva e infantil – e, no entanto, é a coisa mais preciosa que temos.” (Albert Einstein)

RESUMO

O estudo fitoquímico de *Sinningia gerdiana*, *S. macrostachya*, *S. mauroana*, e *S. reitzii* (Gesneriaceae) levou ao isolamento de 37 substâncias, sendo duas antraquinonas, onze naftoquinonas, dois cicloexiletanoides, dois feniletanoides, sete triterpenos, dois esteroides, dois flavonoides, sete glicosídeos fenólicos, um sesquiterpeno, e um benzofurano. As substâncias isoladas foram identificadas como: tectoquinona (**SN1**), 1,6-diidroxitectoquinona (**SN2**), 6,7-dimetoxi- α -dunniona (**SN3**), 6-hidroxi-7-metoxi- α -dunniona (**SN4**), 7-hidroxi-6-metoxi- α -dunniona (**SN5**), 5-hidroxi-6,7-dimetoxi- α -dunniona (**SN6**), 5,6-diidroxi-7-metoxi- α -dunniona (**SN7**), 6,8-diidroxi-7-metoxi- α -dunniona (**SN8**), 8-hidroxi-6,7-dimetoxi- α -dunniona (**SN9**), 5,6,7-trimetoxidunniona (**SN10**), 5,6,7-trimetoxidunniol (**SN11**), 6,8-diidroxi-7-metoxi-2-O-metildunniol (**SN12**), 6-hidroxi-7-metoxi-2-O-metildunniol (**SN13**), halleridona (**SN14**), jacaranona (**SN15**), 4-hidroxifenilacetato de metila (**SN16**), 3-hidroxitirosol (**SN17**), ácido betulínico (**SN18**), ácido 3-*epi*-betulínico (**SN19**), ácido oleanólico (**SN20**), ácido ursólico (**SN21**), ácido pomólico (**SN22**), ácido maslínico (**SN23**), hederagenina (**SN24**), sitosterol (**SN25**), estigmasterol (**SN26**), luteolina (**SN27**), 7-glucoluteolina (**SN28**), calceolariosídeo A (**SN29**), *allo*-calceolariosídeo A (**SN30**), calceolariosídeo B (**SN31**), plantainosídeo A (**SN32**), sanangosídeo (**SN33**), conandrosídeo (**SN34**), calceolariosídeo C (**SN35**), cedrol (**SN36**), e finalmente, sinningial B (**SN37**). As naftoquinonas **SN3**, **SN10** e **SN11**, isoladas de *S. mauroana*, e **SN4** e **SN5**, isoladas de *S. reitzii*, são inéditas na literatura. Os extratos em acetato de etila (AcOEt) e etanol (EtOH) de *S. mauroana* apresentaram atividade antimicrobiana moderada (CIM 250 $\mu\text{g mL}^{-1}$) contra bactérias Gram-positivas. Os extratos em AcOEt e EtOH de *S. macrostachya* e *S. mauroana* apresentaram elevada atividade antioxidante pelo método ORAC-FL (3028-8808 μmol de trolox equivalente por grama de extrato). As naftoquinonas **SN4**, **SN6-SN8**, e **SN12** também apresentaram atividade antioxidante (1,39-4,84 de trolox equivalente relativo). Os extratos em diclorometano e acetato de etila de *S. macrostachya*, bem como o extrato em hexano de *S. mauroana* apresentaram elevada atividade citotóxica contra a linhagem de células tumorais de próstata (PC-3; $\text{CI}_{50} < 0,25 \mu\text{g mL}^{-1}$). O extrato em hexano de *S. mauroana* também foi ativo contra a linhagem de célula tumoral de melanoma (SKMEL 103; $\text{CI}_{50} = 3,07 \mu\text{g mL}^{-1}$).

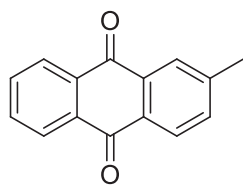
Palavras-chave: Gesneriaceae. *Sinningia*. Atividade antioxidante. Atividade antimicrobiana. Atividade citotóxica.

ABSTRACT

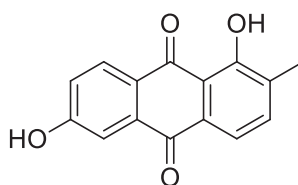
The phytochemical study of *Sinningia gerdiana*, *S. macrostachya*, *S. mauroana*, and *S. reitzii* (Gesneriaceae) led to the isolation of 37 substances, including two anthraquinones, eleven naphthoquinones, two cyclohexyletanoids, two phenylethanoids, seven triterpenes, two steroids, two flavonoids, seven phenolic glycosides, one sesquiterpene, and one benzofuran. The isolated substances were identified as: tectoquinone (**SN1**), 1,6-dihydroxytectoquinone (**SN2**), 6,7-dimethoxy- α -dunnione (**SN3**), 6-hydroxy-7-methoxy- α -dunnione (**SN4**), 7-hydroxy-6-methoxy- α -dunnione (**SN5**), 5-hydroxy-6,7-dimethoxy- α -dunnione (**SN6**), 5,6-dihydroxy-7-methoxy- α -dunnione (**SN7**), 6,8-dihydroxy-7-methoxy- α -dunnione (**SN8**), 8-hydroxy-6,7-dimethoxy- α -dunnione (**SN9**), 5,6,7-trimethoxydunnione (**SN10**), 5,6,7-trimethoxydunniol (**SN11**), 6,8-dihydroxy-7-methoxy-2-O-methyldunniol (**SN12**), 6-hydroxy-7-methoxy-2-O-methyldunniol (**SN13**), halleridone (**SN14**), jacaranone (**SN15**), Methyl 4-hydroxyphenylacetate (**SN16**), 3-hydroxytyrosol (**SN17**), betulinic acid (**SN18**), 3-*epi*-betulinic acid (**SN19**), oleanolic acid (**SN20**), ursolic acid (**SN21**), pomolic acid (**SN22**), maslinic acid (**SN23**), hederagenin (**SN24**), sitosterol (**SN25**), stigmasterol (**SN26**), luteolin (**SN27**), 7-glucoluteolin (**SN28**), calceolarioside A (**SN29**), *allo*-calceolarioside A (**SN30**), calceolarioside B (**SN31**), plantainoside A (**SN32**), sanangoside (**SN33**), conandroside (**SN34**), calceolarioside C (**SN35**), cedrol (**SN36**), and finally, sinningial B (**SN37**). Naphthoquinones **SN3**, **SN10** and **SN11**, isolated from *S. mauroana*, and **SN4** and **SN5**, isolated from *S. reitzii*, are new in the literature. The ethyl acetate (AcOEt) and ethanol (EtOH) extracts of *S. mauroana* showed moderate antimicrobial activity (MIC 250 $\mu\text{g mL}^{-1}$) against Gram-positive bacteria. The EtOAc and EtOH extracts of *S. macrostachya* and *S. mauroana* showed high antioxidant activity by the ORAC-FL method (3028-8808 μmol of trolox equivalent per gram of extract). Naphthoquinones **SN4**, **SN6-SN8**, and **SN12** also showed antioxidant activity (1.39-4.84 relative equivalent trolox). The dichloromethane and ethyl acetate extracts of *S. macrostachya*, as well as the hexane extract of *S. mauroana* showed high cytotoxic activity against the prostate tumor cell line (PC-3; $\text{IC}_{50} < 0.25 \mu\text{g mL}^{-1}$). The hexane extract of *S. mauroana* was also active against the melanoma tumor cell line (SKMEL 103; $\text{IC}_{50} = 3.07 \mu\text{g mL}^{-1}$).

Keywords: Gesneriaceae. *Sinningia*. Antimicrobial activity. Antioxidant activity. Cytotoxic activity.

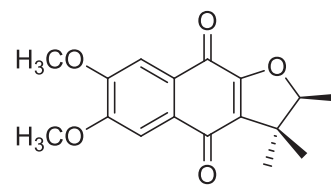
ESTRUTURAS DAS SUBSTÂNCIAS ISOLADAS



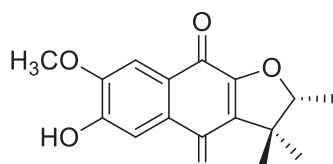
SN1



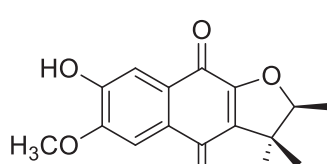
SN2



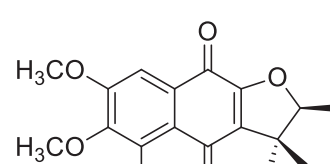
SN3



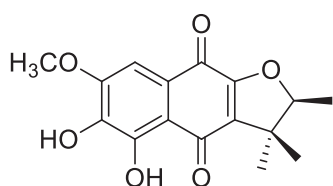
SN4



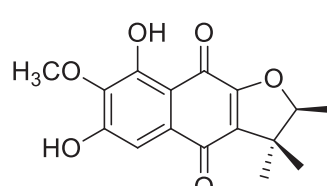
SN5



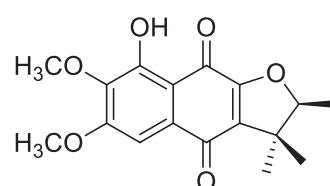
SN6



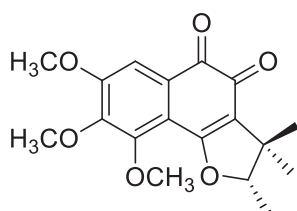
SN7



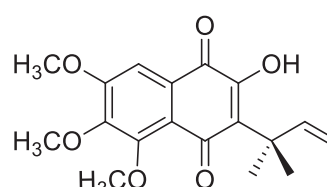
SN8



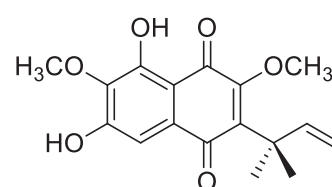
SN9



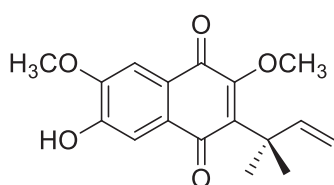
SN10



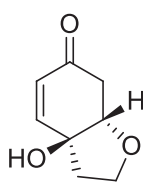
SN11



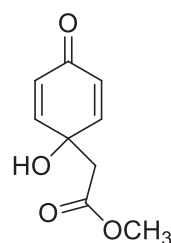
SN12



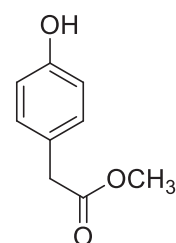
SN13



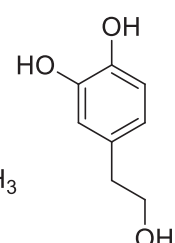
SN14



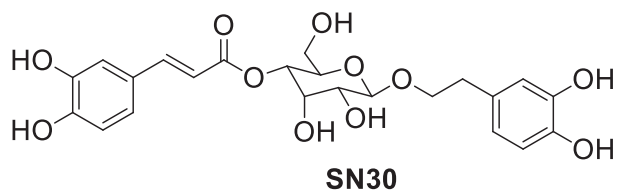
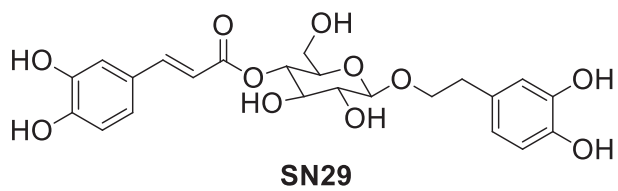
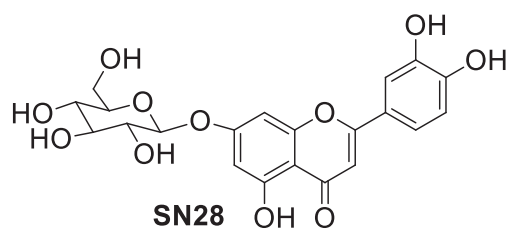
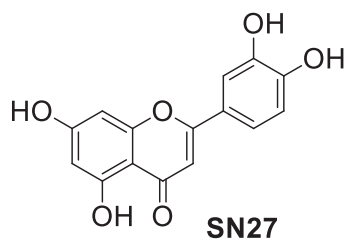
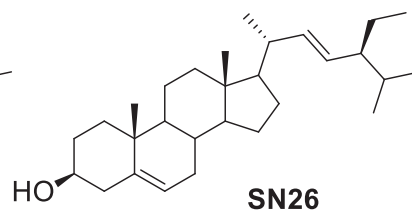
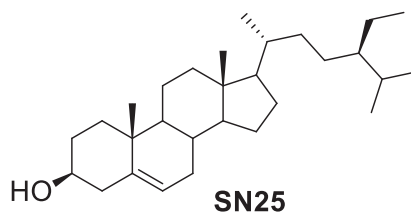
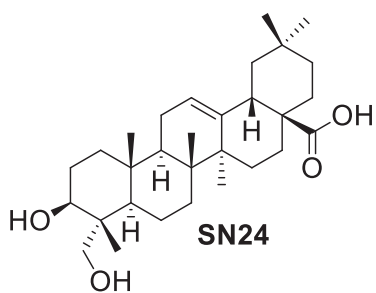
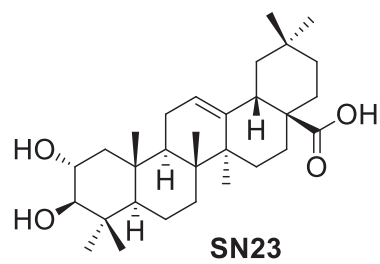
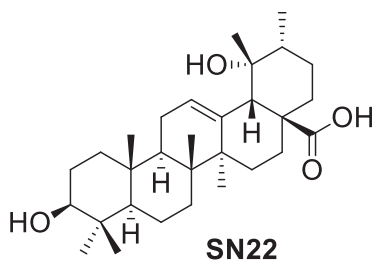
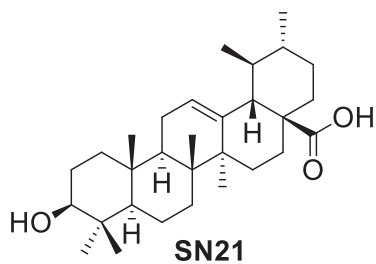
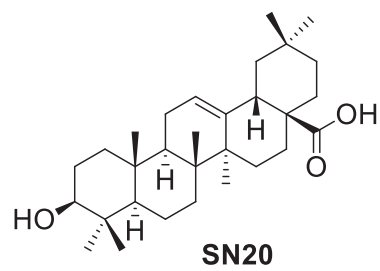
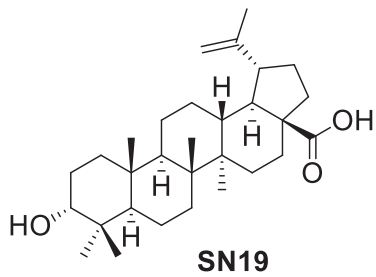
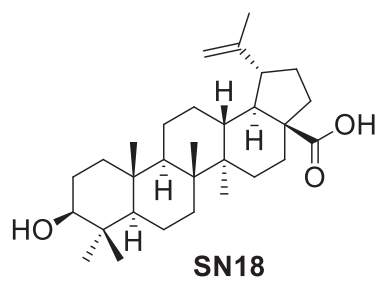
SN15

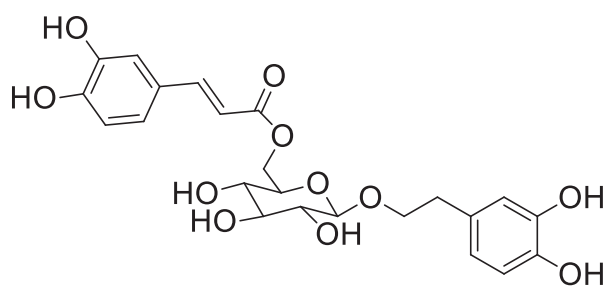


SN16

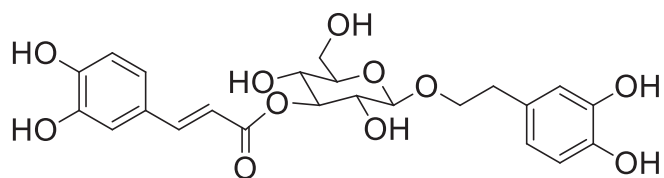


SN17

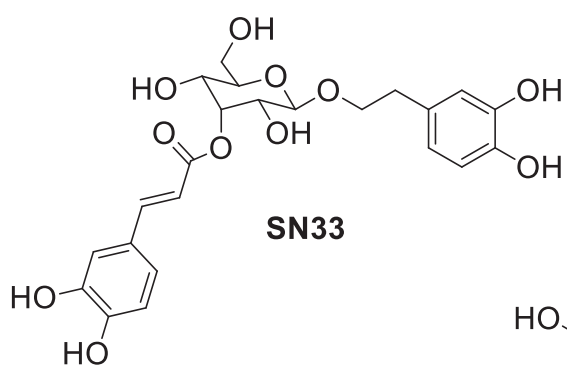




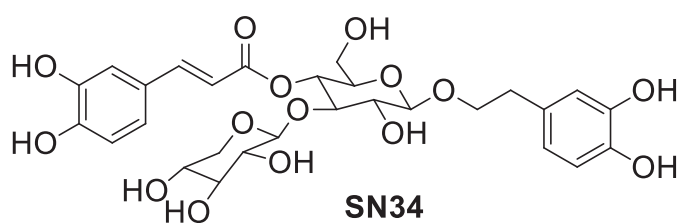
SN31



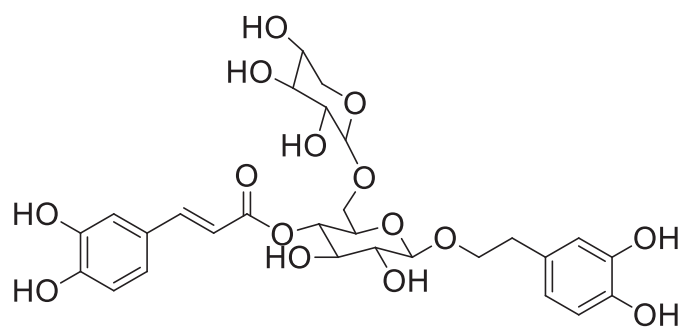
SN32



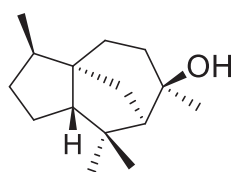
SN33



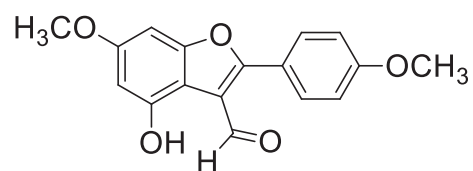
SN34



SN35



SN36



SN37

Os resultados parciais desta pesquisa foram descritos nos seguintes artigos:

WINIEWSKI, V., SERAIN, A. F., SÁ, E. L., SALVADOR, M. J., STEFANELLO, M. E. A. Chemical constituents of *Sinningia mauroana* and screening of its extracts for antimicrobial, antioxidante and cytotoxic activities. **Química Nova**, v. 43, n.2, p.181-187, 2020. <http://dx.doi.org/10.21577/0100-4042.20170478>.

WINIEWSKI, V., SILVA, A. S., ALVAREZ, K. D. C., SÁ, E. L., SALVADOR, M. J., STEFANELLO, M. E. A. Antioxidant naphthoquinones of *Sinningia reitzii* from Santa Catarina state, Brazil. **Química Nova**, v.44, n.3, p.284-287, 2021, <http://dx.doi.org/10.21577/0100-4042.20170682>.

WINIEWSKI, V., FONSECA, M. M., SALVADOR, M. J., SÁ, E. L., STEFANELLO, M. E. A. Three new naphthoquinones from the tubers of *Sinningia mauroana*. **Natural Product Research**, 2021, no prelo. <http://dx.doi.org/10.108/14786419.2021.1969564>.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - ESPÉCIES ORNAMENTAIS DA FAMÍLIA GESNERIACEAE	
<i>Nematanthus wettsteinii</i> (A) E <i>Saintpaulia ionantha</i> (B)	21
FIGURA 2 - <i>Sinningia canescens</i> (A) E <i>S. leucotricha</i> (B).....	23
FIGURA 3 - FLORES E RAÍZES DE <i>S. gerdtiana</i>	49
FIGURA 4 - FLORES E TUBÉRCULO DE <i>S. macrostachya</i>	50
FIGURA 5 - FLORES E TUBÉRCULOS DE <i>S. mauroana</i>	51
FIGURA 6 - FLORES E TUBÉRCULOS DE <i>S. reitzii</i> “SC” E <i>S. reitzii</i> “PR”	52
FIGURA 7 - PRINCÍPIO DO MÉTODO ORAC	57
FIGURA 8 - ESTRUTURA DO AAPH, FLUORESCÉINA E TROLOX	57
FIGURA 9 - REAÇÃO DE REDUÇÃO DO MTT EM FORMAZAN	59
FIGURA 10 - ESTRUTURA DA SUBSTÂNCIA SN1	95
FIGURA 11 - ESPECTRO DE RMN DE ¹ H DE SN1 (CDCl ₃ , 600 MHz)	96
FIGURA 12 - AMPLIAÇÕES DOS SINAIS DO ESPECTRO DE RMN DE ¹ H DE SN1	96
FIGURA 13 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LIGAÇÃO DIRETA ¹ H- ¹³ C DE SN1 (CDCl ₃ , 600 MHz)	97
FIGURA 14 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LONGA DISTÂNCIA ¹ H- ¹³ C DE SN1 (CDCl ₃ , 600 MHz)	98
FIGURA 15 - ESTRUTURA E PRINCIPAIS CORRELAÇÕES NO HMBC DE SN1 ..	98
FIGURA 16 - ESTRUTURA DA SUBSTÂNCIA SN2	99
FIGURA 17 - ESPECTRO DE RMN DE ¹ H DE SN2 (CH ₃ OH- <i>d</i> ₄ , 400 MHz).....	100
FIGURA 18 - AMPLIAÇÃO DOS SINAIS DO ESPECTRO DE RMN DE ¹ H DE SN2	100
FIGURA 19 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LIGAÇÃO DIRETA ¹ H- ¹³ C DE SN2 (CH ₃ OH- <i>d</i> ₄ , 400 MHz)	102
FIGURA 20 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LONGA DISTÂNCIA ¹ H- ¹³ C DE SN2 (CH ₃ OH- <i>d</i> ₄ , 400 MHz)	102
FIGURA 21 - ESTRUTURA E PRINCIPAIS CORRELAÇÕES NO HMBC DE SN2	103
FIGURA 22 - ESTRUTURA E DESLOCAMENTOS QUÍMICOS DE RMN DE ¹ H CARACTERÍSTICOS DO GRUPO 2,3,3-TRIMETIL-2,3- DIIDROFURANO	104

FIGURA 23 - ESTRUTURA E DESLOCAMENTOS QUÍMICOS DE RMN DE ^{13}C CARACTERÍSTICOS DA DUNNIONA E α -DUNNIONA.....	105
FIGURA 24 - ESTRUTURA DA SUBSTÂNCIA SN3	105
FIGURA 25 - ESPECTRO DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO $[\text{M} + \text{H}]^+$ DE SN3	106
FIGURA 26 - ESPECTRO DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO UV-VIS DE SN3	106
FIGURA 27 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE SN3 (CDCl_3 , 600 MHz)	107
FIGURA 28 - AMPLIAÇÃO DOS SINAIS DO ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE SN3	107
FIGURA 29 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LIGAÇÃO DIRETA ^1H - ^{13}C DE SN3 (CDCl_3 , 600 MHz)	108
FIGURA 30 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LONGA DISTÂNCIA ^1H - ^{13}C DE SN3 (CDCl_3 , 600 MHz)	109
FIGURA 31 - ESTRUTURA E PRINCIPAIS CORRELAÇÕES NO HMBC DE SN3	109
FIGURA 32 - ESTRUTURA DA SUBSTÂNCIA SN4	110
FIGURA 33 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE SN4 (CDCl_3 , 400 MHz)	111
FIGURA 34 - AMPLIAÇÃO DOS SINAIS DO ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE SN4	111
FIGURA 35 - ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ DE SN4 (CDCl_3 , 100 MHz).....	112
FIGURA 36 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LIGAÇÃO DIRETA ^1H - ^{13}C DE SN4 (CDCl_3 , 400 MHz)	113
FIGURA 37 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LONGA DISTÂNCIA ^1H - ^{13}C DE SN4 (CDCl_3 , 400 MHz)	113
FIGURA 38 - ESTRUTURA E PRINCIPAIS CORRELAÇÕES NO HMBC DE SN4	114
FIGURA 39 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE SN4 ($(\text{CH}_3)_2\text{CO}-d_6$, 400 MHz)	115
FIGURA 40 - ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ DE SN4 ($(\text{CH}_3)_2\text{CO}-d_6$, 100 MHz)	116
FIGURA 41 - ESTRUTURA DA SUBSTÂNCIA SN5	117
FIGURA 42 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE SN5 (CDCl_3 , 400 MHz)	118
FIGURA 43 - AMPLIAÇÃO DOS SINAIS DO ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE SN5	118
FIGURA 44 - COMPARAÇÃO ESPECTROS DE RMN DE ^1H DE SN4 E SN5 (CDCl_3 , 400 MHz)	119
FIGURA 45 - ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ DE SN5 (CDCl_3 , 100 MHz).....	119

FIGURA 46 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LIGAÇÃO DIRETA ^1H - ^{13}C DE SN5 (CDCl_3 , 400 MHz)	120
FIGURA 47 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LONGA DISTÂNCIA ^1H - ^{13}C DE SN5 (CDCl_3 , 400 MHz)	121
FIGURA 48 - ESTRUTURA E PRINCIPAIS CORRELAÇÕES NO HMBC DE SN5	121
FIGURA 49 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE SN5 ($(\text{CH}_3)_2\text{CO}-d_6$, 600 MHz)	123
FIGURA 50 - ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ DE SN5 ($(\text{CH}_3)_2\text{CO}-d_6$, 100 MHz)	123
FIGURA 51 - ESTRUTURA DA SUBSTÂNCIA SN6	124
FIGURA 52 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE SN6 (CDCl_3 , 600 MHz)	124
FIGURA 53 – AMPLIAÇÃO DOS SINAIS DO ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE SN6	125
FIGURA 54 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LIGAÇÃO DIRETA ^1H - ^{13}C DE SN6 (CDCl_3 , 600 MHz)	126
FIGURA 55 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LONGA DISTÂNCIA ^1H - ^{13}C DE SN6 (CDCl_3 , 600 MHz)	126
FIGURA 56 - ESTRUTURA E PRINCIPAIS CORRELAÇÕES NO HMBC DE SN6	127
FIGURA 57 - ESTRUTURA DA SUBSTÂNCIA SN7	128
FIGURA 58 - ESPECTRO DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO DE SN7	128
FIGURA 59 - ESPECTRO DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO UV-VIS DE SN7	129
FIGURA 60 - ESPECTRO DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO IV DE SN7	129
FIGURA 61 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE SN7 (CDCl_3 , 400 MHz)	130
FIGURA 62 - AMPLIAÇÃO DOS SINAIS DO ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE SN7	130
FIGURA 63 - ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ DE SN7 (CDCl_3 , 100 MHz).....	131
FIGURA 64 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LIGAÇÃO DIRETA ^1H - ^{13}C DE SN7 (CDCl_3 , 400 MHz)	132
FIGURA 65 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LONGA DISTÂNCIA ^1H - ^{13}C DE SN7 (CDCl_3 , 400 MHz)	132
FIGURA 66 - ESTRUTURA E PRINCIPAIS CORRELAÇÕES NO HMBC DE SN7	133
FIGURA 67 - ESTRUTURA DA SUBSTÂNCIA SN8	134
FIGURA 68 - ESPECTRO DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO UV-VIS DE SN8	134
FIGURA 69 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE SN8 (CDCl_3 , 400 MHz)	135

FIGURA 70 - AMPLIAÇÃO DOS SINAIS DO ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE SN8	135
FIGURA 71 - ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ DE SN8 (CDCl_3 , 100 MHz).....	136
FIGURA 72 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LIGAÇÃO DIRETA ^1H - ^{13}C DE SN8 (CDCl_3 , 400 MHz)	137
FIGURA 73 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LONGA DISTÂNCIA ^1H - ^{13}C DE SN8 (CDCl_3 , 400 MHz)	137
FIGURA 74 - ESTRUTURA E PRINCIPAIS CORRELAÇÕES NO HMBC DE SN8	138
FIGURA 75 - ESTRUTURA DA SUBSTÂNCIA SN9	139
FIGURA 76 - ESPECTRO DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO DE SN9	139
FIGURA 77 - ESPECTRO DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO UV-VIS DE SN9	140
FIGURA 78 - ESPECTRO DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO IV DE SN9	140
FIGURA 79 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE SN9 (CDCl_3 , 400 MHz)	141
FIGURA 80 - AMPLIAÇÃO DOS SINAIS DO ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE SN9	142
FIGURA 81 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LIGAÇÃO DIRETA ^1H - ^{13}C DE SN9 (CDCl_3 , 400 MHz)	143
FIGURA 82 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LONGA DISTÂNCIA ^1H - ^{13}C DE SN9 (CDCl_3 , 400 MHz)	143
FIGURA 83 - ESTRUTURA E PRINCIPAIS CORRELAÇÕES NO HMBC DE SN9	144
FIGURA 84 - ESTRUTURA DA SUBSTÂNCIA SN10	145
FIGURA 85 - ESPECTRO DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO DE SN10	145
FIGURA 86 - ESPECTRO DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO UV-VS DE SN10	146
FIGURA 87 - ESPECTRO DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO IV DE SN10	146
FIGURA 88 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE SN10 (CDCl_3 , 600 MHz)	147
FIGURA 89 - AMPLIAÇÃO DOS SINAIS DO ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE SN10	148
FIGURA 90 - ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ DE SN10 (CDCl_3 , 100 MHz).....	149
FIGURA 91 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LIGAÇÃO DIRETA ^1H - ^{13}C DE SN10 (CDCl_3 , 600 MHz)	150
FIGURA 92 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LONGA DISTÂNCIA ^1H - ^{13}C DE SN10 (CDCl_3 , 600 MHz)	150
FIGURA 93 - ESTRUTURA E PRINCIPAIS CORRELAÇÕES NO HMBC DE SN10	151

FIGURA 94 - ESPECTROS DE DICROÍSMO CIRCULAR DAS NAFTOQUINONAS INÉDITAS	154
FIGURA 95 - COMPARAÇÃO ENTRE O ESPECTRO DE DICROÍSMO CIRCULAR EXPERIMENTAL E TEÓRICO DE SN10	155
FIGURA 96 - ESTRUTURA E DESLOCAMENTOS QUÍMICOS DE RMN DE ^1H CARACTERÍSTICOS DO GRUPO 3,3-DIMETILALILA	155
FIGURA 97 - ESTRUTURA DA SUBSTÂNCIA SN11	156
FIGURA 98 - ESPECTRO DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO $[\text{M} + \text{H}]^+$ DE SN11	156
FIGURA 99 - ESPECTRO DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO UV-VIS DE SN11	157
FIGURA 100 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE SN11 (CDCl_3 , 600 MHz)	157
FIGURA 101 - AMPLIAÇÃO DOS SINAIS NO ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE SN11	158
FIGURA 102 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LIGAÇÃO DIRETA ^1H - ^{13}C DE SN11 (CDCl_3 , 600 MHz)	159
FIGURA 103 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LONGA DISTÂNCIA ^1H - ^{13}C DE SN11 (CDCl_3 , 600 MHz)	159
FIGURA 104 - ESTRUTURA E PRINCIPAIS CORRELAÇÕES NO HMBC DE SN11	160
FIGURA 105 - ESTRUTURA DA SUBSTÂNCIA SN12	161
FIGURA 106 - ESPECTRO NO UV-VIS DE SN12	161
FIGURA 107 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE SN12 (CDCl_3 , 600 MHz)	162
FIGURA 108 - AMPLIAÇÃO DOS SINAIS NO ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE SN12	162
FIGURA 109 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LIGAÇÃO DIRETA ^1H - ^{13}C DE SN12 (CDCl_3 , 600 MHz)	163
FIGURA 110 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LONGA DISTÂNCIA ^1H - ^{13}C DE SN12 (CDCl_3 , 600 MHz)	164
FIGURA 111 - ESTRUTURA E PRINCIPAIS CORRELAÇÕES NO HMBC DE SN12	164
FIGURA 112 - ESTRUTURA DA SUBSTÂNCIA SN13	166
FIGURA 113 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE SN13 (CDCl_3 , 400 MHz)	166
FIGURA 114 - AMPLIAÇÃO DOS SINAIS NO ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE SN13	167

FIGURA 115 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LIGAÇÃO DIRETA ^1H - ^{13}C DE SN13 (CDCl_3 , 400 MHz)	168
FIGURA 116 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LONGA DISTÂNCIA ^1H - ^{13}C DE SN13 (CDCl_3 , 400 MHz)	168
FIGURA 117 - ESTRUTURA E PRINCIPAIS CORRELAÇÕES NO HMBC DE SN13	169
FIGURA 118 - ESTRUTURA DA SUBSTÂNCIA SN14	170
FIGURA 119 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE SN14 (CDCl_3 , 600 MHz)	171
FIGURA 120 - AMPLIAÇÃO DOS SINAIS DO ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE SN14	171
FIGURA 121 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LIGAÇÃO DIRETA ^1H - ^{13}C DE SN14 (CDCl_3 , 600 MHz)	172
FIGURA 122 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LONGA DISTÂNCIA ^1H - ^{13}C DE SN14 (CDCl_3 , 600 MHz)	172
FIGURA 123 - ESTRUTURA E PRINCIPAIS CORRELAÇÕES NO HMBC DE SN14	173
FIGURA 124 - ESTRUTURA DA SUBSTÂNCIA SN15	174
FIGURA 125 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE SN15 (CDCl_3 , 400 MHz)	174
FIGURA 126 - AMPLIAÇÃO DOS SINAIS DO ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE SN15	175
FIGURA 127 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LIGAÇÃO DIRETA ^1H - ^{13}C DE SN15 (CDCl_3 , 400 MHz)	175
FIGURA 128 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LONGA DISTÂNCIA ^1H - ^{13}C DE SN15 (CDCl_3 , 400 MHz)	176
FIGURA 129 - ESTRUTURA E PRINCIPAIS CORRELAÇÕES NO HMBC DE SN15	176
FIGURA 130 - ESTRUTURA DA SUBSTÂNCIA SN16	177
FIGURA 131 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE SN16 ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 400 MHz)	178
FIGURA 132 - AMPLIAÇÃO DOS SINAIS DO ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE SN16	178
FIGURA 133 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LIGAÇÃO DIRETA ^1H - ^{13}C DE SN16 ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 400 MHz)	179
FIGURA 134 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LONGA DISTÂNCIA ^1H - ^{13}C DE SN16 ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 400 MHz)	180

FIGURA 135 - ESTRUTURA E PRINCIPAIS CORRELAÇÕES NO HMBC DE SN16	180
FIGURA 136 - ESTRUTURA DA SUBSTÂNCIA SN17	181
FIGURA 137 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE SN17 ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 600 MHz)	181
FIGURA 138 - AMPLIAÇÃO DOS SINAIS DO ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE SN17	182
FIGURA 139 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LIGAÇÃO DIRETA $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ DE SN17 ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 600 MHz)	183
FIGURA 140 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LONGA DISTÂNCIA $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ DE SN17 ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 600 MHz)	183
FIGURA 141 - ESTRUTURA E PRINCIPAIS CORRELAÇÕES NO HMBC DE SN17	184
FIGURA 142 - ESTRUTURAS DE TRITERPENOS PENTACÍCLICOS DO TIPO OLEANANO, URSANO E LUPANO	185
FIGURA 143 - ESTRUTURA DA SUBSTÂNCIA SN18	185
FIGURA 144 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE SN18 (CDCl_3 , 600 MHz)	186
FIGURA 145 - AMPLIAÇÃO DOS SINAIS DO ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE SN18	186
FIGURA 146 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LIGAÇÃO DIRETA $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ DE SN18 (CDCl_3 , 600 MHz)	187
FIGURA 147 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LONGA DISTÂNCIA $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ DE SN18 (CDCl_3 , 600 MHz)	188
FIGURA 148 - ESTRUTURA E PRINCIPAIS CORRELAÇÕES NO HMBC DE SN18	188
FIGURA 149 - ESTRUTURA DA SUBSTÂNCIA SN19	190
FIGURA 150 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE SN19 (CDCl_3 , 600 MHz)	190
FIGURA 151 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LIGAÇÃO DIRETA $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ DE SN19 (CDCl_3 , 600 MHz)	191
FIGURA 152 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LONGA DISTÂNCIA $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ DE SN19 (CDCl_3 , 600 MHz)	192
FIGURA 153 - ESTRUTURA E PRINCIPAIS CORRELAÇÕES NO HMBC DE SN19	192
FIGURA 154 - ESTRUTURA DA SUBSTÂNCIA SN20	194
FIGURA 155 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE SN20 (CDCl_3 , 600 MHz)	194

FIGURA 156 - AMPLIAÇÃO DOS SINAIS DO ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE SN20	195
FIGURA 157 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LIGAÇÃO DIRETA ^1H - ^{13}C DE SN20 (CDCl_3 , 600 MHz)	196
FIGURA 158 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LONGA DISTÂNCIA ^1H - ^{13}C DE SN20 (CDCl_3 , 600 MHz)	196
FIGURA 159 - ESTRUTURA E PRINCIPAIS CORRELAÇÕES NO HMBC DE SN20	197
FIGURA 160 - ESTRUTURA DA SUBSTÂNCIA SN21	198
FIGURA 161 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE SN21 (CDCl_3 + gotas $\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 400 MHz)	198
FIGURA 162 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LIGAÇÃO DIRETA ^1H - ^{13}C DE SN21 (CDCl_3 + gotas $\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 400 MHz)	199
FIGURA 163 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LONGA DISTÂNCIA ^1H - ^{13}C DE SN21 (CDCl_3 + gotas $\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 400 MHz)	200
FIGURA 164 - ESTRUTURA E PRINCIPAIS CORRELAÇÕES NO HMBC DE SN21	200
FIGURA 165 - ESTRUTURA DA SUBSTÂNCIA SN22	202
FIGURA 166 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE SN22 (CDCl_3 + gotas $\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 400 MHz)	202
FIGURA 167 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LIGAÇÃO DIRETA ^1H - ^{13}C DE SN22 (CDCl_3 + gotas $\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 400 MHz)	203
FIGURA 168 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LONGA DISTÂNCIA ^1H - ^{13}C DE SN22 (CDCl_3 + gotas $\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 400 MHz)	204
FIGURA 169 - ESTRUTURA E PRINCIPAIS CORRELAÇÕES NO HMBC DE SN22	204
FIGURA 170 - ESTRUTURA DAS SUBSTÂNCIAS SN23 E SN24	206
FIGURA 171 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE SN23 E SN24 (CDCl_3 , 600 MHz)	206
FIGURA 172 - AMPLIAÇÃO DOS SINAIS DO ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE SN23 E SN24	207
FIGURA 173 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LIGAÇÃO DIRETA ^1H - ^{13}C DE SN23 E SN24 (CDCl_3 , 600 MHz)	208
FIGURA 174 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LONGA DISTÂNCIA ^1H - ^{13}C DE SN23 E SN24 (CDCl_3 , 600 MHz)	208

FIGURA 175 - ESTRUTURA E PRINCIPAIS CORRELAÇÕES NO HMBC DE SN23 E SN24	209
FIGURA 176 - ESTRUTURAS DAS SUBSTÂNCIAS SN25 E SN26	212
FIGURA 177 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DA MISTURA SN25 + SN26 (CDCl_3 , 600 MHz)	213
FIGURA 178 - AMPLIAÇÃO DOS SINAIS DO ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE SN25 + SN26	213
FIGURA 179 - ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ DE SN25 + SN26 (CDCl_3 , 50 MHz)	214
FIGURA 180 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LIGAÇÃO DIRETA ^1H - ^{13}C DE SN25 + SN26 (CDCl_3 , 600 MHz).....	215
FIGURA 181 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LONGA DISTÂNCIA ^1H - ^{13}C DE SN25 + SN26 (CDCl_3 , 600 MHz).....	215
FIGURA 182 - ESTRUTURA E PRINCIPAIS CORRELAÇÕES NO HMBC DE SN25 E SN26	216
FIGURA 183 - ESQUELETOS CARBÔNICOS BÁSICOS DOS FLAVONOIDES ...	218
FIGURA 184 - ESTRUTURA DA SUBSTÂNCIA SN27	219
FIGURA 185 - ESPECTRO DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO UV-VIS DE SN27 ..	219
FIGURA 186 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE SN27 ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 400 MHz)	220
FIGURA 187 - AMPLIAÇÃO DOS SINAIS DO ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE SN27	220
FIGURA 188 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LIGAÇÃO DIRETA ^1H - ^{13}C DE SN27 ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 400 MHz)	221
FIGURA 189 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LONGA DISTÂNCIA ^1H - ^{13}C DE SN27 ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 400 MHz)	221
FIGURA 190 - ESTRUTURA E PRINCIPAIS CORRELAÇÕES NO HMBC DE SN27	222
FIGURA 191 - ESTRUTURA DA SUBSTÂNCIA SN28	223
FIGURA 192 - ESPECTRO DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO UV-VIS DE SN28 ..	223
FIGURA 193 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE SN28 ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 400 MHz)	224
FIGURA 194 - AMPLIAÇÃO DOS SINAIS DO ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE SN28	224
FIGURA 195 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LIGAÇÃO DIRETA ^1H - ^{13}C DE SN28 ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 400 MHz)	225

FIGURA 196 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LONGA DISTÂNCIA ^1H - ^{13}C DE SN28 ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 400 MHz)	226
FIGURA 197 - ESTRUTURA E PRINCIPAIS CORRELAÇÕES NO HMBC DE SN28	226
FIGURA 198 - ESTRUTURA E DESLOCAMENTOS QUÍMICOS DE RMN DE ^1H CARACTERÍSTICOS DO GRUPO CAFEÓILA	228
FIGURA 199 - ESTRUTURA E DESLOCAMENTOS QUÍMICOS DE RMN DE ^1H CARACTERÍSTICOS DO GRUPO 3,4-DIIDROXIFENILETOXILA ..	229
FIGURA 200 - ESTRUTURA DA SUBSTÂNCIA SN29	230
FIGURA 201 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE SN29 ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 600 MHz)	231
FIGURA 202 - AMPLIAÇÃO DA REGIÃO ENTRE 7,6 – 6,3 ppm NO ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE SN29	231
FIGURA 203 - ESTRUTURAS DA α -GLUCOSE E β -GLUCOSE	232
FIGURA 204 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LIGAÇÃO DIRETA ^1H - ^{13}C DE SN29 ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 600 MHz)	232
FIGURA 205 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LONGA DISTÂNCIA ^1H - ^{13}C DE SN29 ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 600 MHz)	233
FIGURA 206 - ESTRUTURA E PRINCIPAIS CORRELAÇÕES NO HMBC DE SN29	234
FIGURA 207 - ESTRUTURA DA SUBSTÂNCIA SN30	235
FIGURA 208 - ESTRUTURA E CONSTANTES DE ACOPLAMENTO DA β - ALLOPIRANOSE	235
FIGURA 209 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE SN30 ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 600 MHz)	236
FIGURA 210 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LIGAÇÃO DIRETA ^1H - ^{13}C DE SN30 ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 600 MHz)	237
FIGURA 211 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LONGA DISTÂNCIA ^1H - ^{13}C DE SN30 ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 600 MHz)	237
FIGURA 212 - ESTRUTURA E PRINCIPAIS CORRELAÇÕES NO HMBC DE SN30	238
FIGURA 213 - ESTRUTURA DA SUBSTÂNCIA SN31	240
FIGURA 214 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE SN31 ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 400 MHz)	240
FIGURA 215 - AMPLIAÇÃO DOS SINAIS DE HIDROGÊNIO AROMÁTICOS E OLEFÍNICOS NO ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE SN31	241

FIGURA 216 - AMPLIAÇÃO SINAIS NA REGIÃO DE 4,5 E 2,7 ppm DO ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE SN31	241
FIGURA 217 - ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ DE SN31 ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 50 MHz)	242
FIGURA 218 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LIGAÇÃO DIRETA $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ DE SN31 ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 400 MHz)	243
FIGURA 219 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LONGA DISTÂNCIA $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ DE SN31 ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 400 MHz)	244
FIGURA 220 - ESTRUTURA E PRINCIPAIS CORRELAÇÕES NO HMBC DE SN31	244
FIGURA 221 - ESTRUTURA DAS SUBSTÂNCIAS SN32 E SN33	246
FIGURA 222 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE SN32 + SN33 ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 600 MHz)	246
FIGURA 223 - AMPLIAÇÃO DOS SINAIS DO ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE SN32 + SN33	247
FIGURA 224 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LIGAÇÃO DIRETA $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ DE SN32 + SN33 ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 600 MHz)	248
FIGURA 225 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LONGA DISTÂNCIA $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ DE SN32 + SN33 ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 600 MHz)	248
FIGURA 226 - ESTRUTURA E PRINCIPAIS CORRELAÇÕES NO HMBC DE SN32	249
FIGURA 227 - ESTRUTURA E PRINCIPAIS CORRELAÇÕES NO HMBC DE SN33	250
FIGURA 228 - ESTRUTURA DA SUBSTÂNCIA SN34	251
FIGURA 229 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE SN34 ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 400 MHz).....	251
FIGURA 230 - ESTRUTURA DA XILOSE	252
FIGURA 231 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LIGAÇÃO DIRETA $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ DE SN34 ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 600 MHz)	252
FIGURA 232 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LONGA DISTÂNCIA $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ DE SN34 ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 600 MHz)	253
FIGURA 233 - ESTRUTURA E PRINCIPAIS CORRELAÇÕES NO HMBC DE SN34	254
FIGURA 234 - ESTRUTURA DA SUBSTÂNCIA SN35	255
FIGURA 235 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE SN35 ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 400 MHz).....	256

FIGURA 236 - ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ DE SN35 ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 400 MHz)	256
FIGURA 237 - ESTRUTURA DA SUBSTÂNCIA SN36	258
FIGURA 238 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE SN36 (CDCl_3 , 600 MHz)	259
FIGURA 239 - AMPLIAÇÃO DOS SINAIS DO ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE SN36	260
FIGURA 240 - ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ DE SN36 (CDCl_3 , 150 MHz)	260
FIGURA 241 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LIGAÇÃO DIRETA ^1H - ^{13}C DE SN36 (CDCl_3 , 600 MHz)	262
FIGURA 242 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LONGA DISTÂNCIA ^1H - ^{13}C DE SN36 (CDCl_3 , 600 MHz)	262
FIGURA 243 – ESTRUTURA E PRINCIPAIS CORRELAÇÕES NO HMBC DE SN36	262
FIGURA 244 - ESTRUTURA DA SUBSTÂNCIA SN37	264
FIGURA 245 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE SN37 (CDCl_3 , 600 MHz)	264
FIGURA 246 - AMPLIAÇÃO DOS SINAIS DO ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE SN37	265
FIGURA 247 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LIGAÇÃO DIRETA ^1H - ^{13}C DE SN37 (CDCl_3 , 600 MHz)	266
FIGURA 248 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LONGA DISTÂNCIA ^1H - ^{13}C DE SN37 (CDCl_3 , 600 MHz)	267
FIGURA 249 - ESTRUTURA E PRINCIPAIS CORRELAÇÕES NO HMBC DE SN37	267
FIGURA 250 - SUBSTÂNCIAS PURAS TESTADAS	273

LISTA DE ESQUEMAS

ESQUEMA 1 - FLUXOGRAMA DO FRACIONAMENTO DOS EXTRATOS DE <i>S. gerdiana</i>	66
ESQUEMA 2 - FLUXOGRAMA DE FRACIONAMENTO DOS EXTRATOS DE <i>S. macrostachya</i> 1ª COLETA	68
ESQUEMA 3 - FLUXOGRAMA DE FRACIONAMENTO DOS EXTRATOS DE <i>S. macrostachya</i> 2ª COLETA	70
ESQUEMA 4 - FLUXOGRAMA FRACIONAMENTO DOS EXTRATOS EM HEXANO E ACETATO DE ETILA DAS PARTES AÉREAS DE <i>S. mauroana</i> ...	73
ESQUEMA 5 - FLUXOGRAMA FRACIONAMENTO EXTRATO EM ETANOL DAS PARTES AÉREAS DE <i>S. mauroana</i>	75
ESQUEMA 6 - FLUXOGRAMA DO FRACIONAMENTO DO EXTRATO EM HEXANO DOS TUBÉRCULOS DE <i>S. mauroana</i>	77
ESQUEMA 7 - FLUXOGRAMA DO FRACIONAMENTO DOS EXTRATOS EM ACETATO E ETANOL DOS TUBÉRCULOS DE <i>S. mauroana</i>	79
ESQUEMA 8 - FLUXOGRAMA DE FRACIONAMENTO DOS EXTRATOS DE <i>S. reitzii</i> "SC"	81

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - GENÊROS E ESPÉCIES DE GESNERIACEAE NATIVAS DO BRASIL	20
TABELA 2 - RELAÇÃO DOS METABÓLITOS SECUNDÁRIOS PREVIAMENTE ISOLADOS EM ESPÉCIES DE <i>Sinningia</i>	24
TABELA 3 - SUBSTÂNCIAS COM ATIVIDADE BIOLÓGICA PREVIAMENTE ISOLADAS DE <i>Sinningia</i> spp	42
TABELA 4 - MÉTODOS ISOCRÁTICOS USADOS PARA PURIFICAÇÃO DOS METABÓLITOS ESPECIALIZADOS	61
TABELA 5 - EXTRATOS DAS ESPÉCIES TRABALHADAS	65
TABELA 6 - FRACIONAMENTO CROMATOGRÁFICO DA FRAÇÃO SGRA2	66
TABELA 7 - FRACIONAMENTO CROMATOGRÁFICO DO EXTRATO EM DICLOROMETANO DE <i>S. macrostachya</i>	67
TABELA 8 - FRACIONAMENTO CROMATOGRÁFICO DO EXTRATO EM ACETATO DE <i>S. macrostachya</i>	68
TABELA 9 - FRACIONAMENTO CROMATOGRÁFICO DO EXTRATO EM DICLOROMETANO DE <i>S. macrostachya</i> 2ª COLETA	69
TABELA 10 - FRAÇÕES OBTIDAS DA CROMATOGRAFIA EM COLUNA DO EXTRATO EM HEXANO DAS PARTES AÉREAS DE <i>S. mauroana</i> ..	71
TABELA 11 - FRACIONAMENTO CROMATOGRÁFICO DO EXTRATO EM ACETATO DAS PARTES AÉREAS DE <i>S. mauroana</i>	72
TABELA 12 - FRACIONAMENTO CROMATOGRÁFICO DA FRAÇÃO BUTANÓLICA DO EXTRATO EM EtOH	74
TABELA 13 - FRACIONAMENTO CROMATOGRÁFICO DO EXTRATO EM HEXANO DOS TUBÉRCULOS	76
TABELA 14 - FRACIONAMENTO CROMATOGRÁFICO DO EXTRATO EM ACETATO DOS TUBÉRCULOS	78
TABELA 15 - FRACIONAMENTO CROMATOGRÁFICO DO EXTRATO EM DICLOROMETANO DE <i>S. reitzii</i>	80
TABELA 16 - RELAÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ISOLADAS NAS ESPÉCIES ESTUDADAS	92
TABELA 17 - CLASSIFICAÇÃO DAS QUINONAS	94

TABELA 18 - DADOS DE RMN DE SN1 (CDCl ₃ , 600 MHz) E COMPARAÇÃO COM OS DADOS DA LITERATURA PARA A TECTOQUINONA (CDCl ₃ , 300 MHz, MOREIRA et al., 2006)	99
TABELA 19 - DADOS DE RMN DE SN2 (CH ₃ OH- <i>d</i> ₄ , 400 MHz) E COMPARAÇÃO COM OS DADOS DA LITERATURA PARA A 1,6-DIIDROXITECTOQUINONA (CH ₃) ₂ CO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz; RUKSILP et al., 2013).....	103
TABELA 20 - DADOS DE RMN DE ¹ H, ¹³ C E HMBC DE SN3 (CDCl ₃ , 600 MHz) ..	110
TABELA 21 - DADOS DE RMN DE SN4 (400 MHz) E COMPARAÇÃO COM OS DADOS DA LITERATURA PARA A 6-HIDROXI-7-METOXI- α -DUNNIONA (SHERIDAN et al., 2011).....	114
TABELA 22 - DADOS DE RMN DE SN5 (CDCl ₃ , 400 MHz; (CH ₃) ₂ CO- <i>d</i> ₆ 600 MHz) E COMPARAÇÃO COM OS DADOS DA LITERATURA PARA A 7-HIDROXI-6-METOXI- α -DUNNIONA (VERDAN et al., 2014)	122
TABELA 23 - DADOS DE RMN DE SN6 (CDCl ₃ , 600 MHz) E COMPARAÇÃO COM OS DADOS DA LITERATURA PARA A 5-HIDROXI-6,7-DIMETOXI- α -DUNNIONA (SOARES et al., 2017)	127
TABELA 24 - DADOS DE RMN DE ¹ H, ¹³ C E HMBC DE SN7 (CDCl ₃ , 400 MHz) ..	133
TABELA 25 - DADOS DE RMN DE SN8 (CDCl ₃ , 400 MHz) E COMPARAÇÃO COM OS DADOS DA LITERATURA PARA A 6,8-DIIDROXI-7-METOXI- α -DUNNIONA (CAI et al., 2005)	138
TABELA 26 - DADOS DE RMN DE SN9 (CDCl ₃ , 400 MHz).....	144
TABELA 27 - DADOS DE RMN DE SN10 (CDCl ₃ , 600 MHz; ¹³ C-100 MHz)	151
TABELA 28 - VALORES DE ROTAÇÃO ÓTICA DAS NAFTOQUINONAS	153
TABELA 29 - DADOS DE RMN DE SN11 (CDCl ₃ , 600 MHz).....	160
TABELA 30 - DADOS DE RMN DE SN12 (CDCl ₃ , 600 MHz) E COMPARAÇÃO COM OS DADOS DA LITERATURA PARA A 6,8-DIIDROXI-7-METOXI-2-O-METILDUNNIOL (ZHONG et al., 2013; ((CH ₃) ₂ CO- <i>d</i> ₆ 400 MHz).....	165
TABELA 31 - DADOS DE RMN DE SN13 (CDCl ₃ , 400 MHz) E COMPARAÇÃO COM OS DADOS DA LITERATURA PARA A 6-HIDROXI-7-METOXI-2-O-METILDUNNIOL (AMORIM et al., 2017)	169
TABELA 32 - DADOS DE RMN DE SN14 (CDCl ₃ , 600 MHz) E COMPARAÇÃO COM OS DADOS DA LITERATURA PARA A HALLERIDONA (MESSANA et al., 1984, CDCl ₃ , 250 MHz)	173

TABELA 33 - DADOS DE RMN DE SN15 (CDCl ₃ , 400 MHz) E COMPARAÇÃO COM OS DADOS DA LITERATURA PARA A JACARANONA (CDCl ₃ , XU, et al., 2003).....	177
TABELA 34 - DADOS DE RMN DE SN16 (CH ₃ OH- <i>d</i> ₄ , 400 MHz) EM COMPARAÇÃO COM OS DADOS DA LITERATURA PARA O 4-HIDROXIFENILACETATO DE METILA (KISIEL et al., 2000).....	180
TABELA 35 - DADOS DE RMN DE SN17 (CH ₃ OH- <i>d</i> ₄ , 600 MHz) E COMPARAÇÃO COM OS DADOS DA LITERATURA PARA O 3-HIDROXITIROSO (CAPASSO et al., 1999, CH ₃ OH- <i>d</i> ₄ , 400 MHz).....	184
TABELA 36 - DADOS DE RMN DE SN18 (CDCl ₃ , 600 MHz) E COMPARAÇÃO COM OS DADOS DA LITERATURA PARA O ÁCIDO BETULÍNICO (CDCl ₃ , 400 MHz, DAIS et al., 2017).....	189
TABELA 37 - DADOS DE RMN DE SN19 (CDCl ₃ , 600 MHz) E COMPARAÇÃO COM OS DADOS DA LITERATURA PARA O ÁCIDO <i>EPI</i> -BETULÍNICO (CDCl ₃ , SUNG et al., 1991; YANG et al., 2009)	193
TABELA 38 - DADOS DE RMN DE SN20 (CDCl ₃ , 600 MHz) E COMPARAÇÃO COM OS DADOS DA LITERATURA PARA O ÁCIDO OLEANÓLICO (CDCl ₃ , 400 MHz, DAIS et al., 2017).....	197
TABELA 39 - DADOS DE RMN DE SN21 (CDCl ₃ + gotas CH ₃ OH- <i>d</i> ₄ , 400 MHz) E COMPARAÇÃO COM OS DADOS DA LITERATURA PARA O ÁCIDO URSÓLICO (CDCl ₃ , 850 MHz, DAIS et al., 2017)	201
TABELA 40 - DADOS DE RMN DE SN22 (CDCl ₃ + gotas CH ₃ OH- <i>d</i> ₄ , 400 MHz) E COMPARAÇÃO COM OS DADOS DA LITERATURA PARA O ÁCIDO POMÓLICO (piridina- <i>d</i> ₅ , 360 MHz, GUANG-YI, et al., 1989; MAHATU; KUNDU, 1994)	205
TABELA 41 - DADOS DE RMN DE SN23 (CDCl ₃ , 600 MHz) E COMPARAÇÃO COM OS DADOS DA LITERATURA PARA O ÁCIDO MASLÍNICO (CDCl ₃ , 850 MHz, DAIS, et al., 2017).....	210
TABELA 42 - DADOS DE RMN DE SN24 (CDCl ₃ , 600 MHz) E COMPARAÇÃO COM OS DADOS DA LITERATURA (piridina- <i>d</i> ₅ , 300 MHz e 500 MHz, JOSHI, et al., 1999; SERBIAN et al., 2020).....	211
TABELA 43 - DADOS DE RMN DE SN25 E SN26 (CDCl ₃ , 600 MHz) E COMPARAÇÃO COM OS DADOS DA LITERATURA (CDCl ₃ , 600 MHz, CHATURVEDULA; PRAKASH, 2012).....	217

TABELA 44 - DADOS DE RMN DE SN27 (CH ₃ OH- <i>d</i> ₄ , 400 MHz) E COMPARAÇÃO COM OS DADOS DA LITERATURA PARA A LUTEOLINA (CH ₃ OH- <i>d</i> ₄ , LIN et al., 2015)	222
TABELA 45 - DADOS DE RMN DE SN28 (CH ₃ OH- <i>d</i> ₄ , 400 MHz) E COMPARAÇÃO COM OS DADOS DA LITERATURA PARA A LUTEOLINA-7-O-GLUCOSÍDEO (DMSO- <i>d</i> ₆ , CHULUUNBAATAR et al., 2017)	227
TABELA 46 - DADOS DE RMN DE SN29 (CH ₃ OH- <i>d</i> ₄ , 600 MHz) E COMPARAÇÃO COM OS DADOS DA LITERATURA PARA O CALCEOLARIOSÍDEO A (CH ₃ OH- <i>d</i> ₄ , DAMTOFT, JENSEN 1994)	234
TABELA 47 - DADOS DE RMN DE SN30 (CH ₃ OH- <i>d</i> ₄ , 600 MHz) E COMPARAÇÃO COM OS DADOS DA LITERATURA PARA O <i>allo</i> -CALCEOLARIOSÍDEO A (CH ₃ OH- <i>d</i> ₄ , WADA et al., 1995)	239
TABELA 48 - DADOS DE RMN DE SN31 (CH ₃ OH- <i>d</i> ₄ , 400 MHz) E COMPARAÇÃO COM OS DADOS DA LITERATURA PARA O CALCEOLARIOSÍDEO B (CH ₃ OH- <i>d</i> ₄ , DAMTOFT, JENSEN 1994)	245
TABELA 49 - DADOS DE RMN DE SN32 (CH ₃ OH- <i>d</i> ₄ , 600 MHz) E COMPARAÇÃO COM OS DADOS DA LITERATURA PARA O PLANTAINOSÍDEO A (CH ₃ OH- <i>d</i> ₄ , DAMTOFT, JENSEN 1994)	249
TABELA 50 - DADOS DE RMN DE SN33 (CH ₃ OH- <i>d</i> ₄ , 600 MHz) E COMPARAÇÃO COM OS DADOS DA LITERATURA PARA O SANANGOSÍDEO (CH ₃ OH- <i>d</i> ₄ , JENSEN 1996)	250
TABELA 51 - DADOS DE RMN DE SN34 (CH ₃ OH- <i>d</i> ₄ , 00 MHz) E COMPARAÇÃO COM OS DADOS DA LITERATURA PARA O CONANDROSÍDEO (CH ₃ OH- <i>d</i> ₄ , KAWADA, 2000)	254
TABELA 52 - DADOS DE RMN DE SN35 (CH ₃ OH- <i>d</i> ₄ , 400 MHz) E COMPARAÇÃO COM OS DADOS DA LITERATURA PARA O CALCEOLARIOSÍDEO C (CH ₃ OH- <i>d</i> ₄ , 400 MHz, XIA, et al., 2015)	257
TABELA 53 - DADOS DE RMN DE SN36 (CDCl ₃ , 600 MHz) E COMPARAÇÃO COM OS DADOS DA LITERATURA PARA O CEDROL (CDCl ₃ , BROWN et al., 2003)	263
TABELA 54 - DADOS DE RMN DE SN37 (CDCl ₃ , 600 MHz) E COMPARAÇÃO COM OS DADOS DA LITERATURA PARA O SINNINGIAL B (VERDAN et al., 2017, CDCl ₃ , 400 MHz)	268

TABELA 55 - ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DOS EXTRATOS DAS PARTES AEREAS E DOS TUBÉRCULOS DE <i>S. mauroana</i>	270
TABELA 56 - CAPACIDADE ANTIOXIDANTE EXPRESSA EM TERMOS DE TROLOX EQUIVALENTE FRENTE AO ENSAIO ORAC.....	273
TABELA 57 - ATIVIDADE CITOTÓXICA IN VITRO DOS EXTRATOS DE <i>S.</i> <i>macrostachya</i> CONTRA LINHAGENS DE CÉLULAS TUMORAIS HUMANAS (CI ₅₀ µg mL ⁻¹).....	275
TABELA 58 - ATIVIDADE CITOTÓXICA IN VITRO DOS EXTRATOS DAS PARTES AÉREAS DE <i>S. mauroana</i> CONTRA LINHAGENS DE CÉLULAS TUMORAIS HUMANAS (CI ₅₀ µg mL ⁻¹).....	276

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

ACN	-	Acetonitrila
AcOEt	-	Acetato de Etila
CC	-	Cromatografia clássica em coluna aberta
CCDA	-	Cromatografia em Camada Delgada Analítica
CCDP	-	Cromatografia em Camada Delgada Preparativa
CLAE	-	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
DC	-	Dicroísmo circular
DCM	-	Diclorometano
d	-	Dupleto
dd	-	Duplo-dupleto
ddd	-	Duplo-duplo-dupleto
dt	-	Duplo tripleto
DFT	-	<i>Density Functional Theory</i> (Teoria do Funcional de Densidade)
EM-AR	-	Espectrometria de massas de alta resolução
EP	-	Éter de petróleo
EtOH	-	Etanol
FTIR	-	<i>Fourier-transform infrared spectroscopy</i> (Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier)
Hex	-	Hexano
HMBC	-	<i>Heteronuclear multiple bond correlation</i> (Correlação heteronuclear à múltiplas ligações)
HSQC	-	<i>Heteronuclear single quantum coherence</i> (Correlação heteronuclear a uma ligação)
IV	-	Infravermelho
MeOH	-	Metanol
RMN	-	Ressonância Magnética Nuclear
ORAC	-	Oxygen Radical Absorbance Capacity
q	-	Quarteto
s	-	Simpleto
t	-	Tripleto
t _R	-	Tempo de retenção
TMS	-	Tetrametilsilano
UV-vis	-	Ultravioleta visível

LISTA DE SÍMBOLOS

®	-	marca registrada
δ	-	Deslocamento químico
λ	-	comprimento de onda
m/z	-	razão massa/carga
J	-	Constante de acoplamento
$[\alpha]_D$	-	Rotação óptica
°C	-	Graus Célsius

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	16
1.1 JUSTIFICATIVA.....	17
1.2 OBJETIVOS.....	18
1.2.1 Objetivo geral.....	18
1.2.2 Objetivos específicos.....	18
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	19
2.1 A FAMÍLIA GESNERIACEAE RICH. & JUSS.....	19
2.2 O GÊNERO <i>SINNINGIA</i> NESS.....	21
2.3 AS ESPÉCIES INVESTIGADAS.....	49
2.3.1 <i>Sinningia gerdiana</i>	49
2.3.2 <i>Sinningia macrostachya</i>	50
2.3.3 <i>Sinningia mauroana</i>	51
2.3.4 <i>Sinningia reitzii</i>	52
2.4 ATIVIDADES BIOLÓGICAS REALIZADAS.....	54
2.4.1 Atividade Antimicrobiana.....	54
2.4.2 Atividade Antioxidante.....	55
2.4.3 Atividade Citotóxica.....	58
3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	59
3.1 PROCEDIMENTOS GERAIS.....	59
3.1.1 Cromatografia em coluna cromatográfica aberta (CC).....	59
3.1.2 Cromatografia em Camada Delgada Analítica (CCDA) e Preparativa (CCDP).....	59
3.1.3 Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE).....	60
3.1.4 Rotação Específica.....	61
3.1.5 Teoria do Funcional da Densidade (DFT).....	61
3.1.6 Dicroísmo Circular (DC).....	62
3.1.7 Espectroscopia no Infravermelho (FTIR).....	62
3.1.8 Espectrofotometria no Ultravioleta (UV-vis).....	62
3.1.9 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN).....	62
3.1.10 Espectrometria de Massas de Alta Resolução (EM-AR).....	63
3.2 MATERIAIS VEGETAIS.....	63
3.3 PREPARAÇÃO DOS EXTRATOS.....	64
3.4 ISOLAMENTO DOS METABÓLITOS SECUNDÁRIOS.....	65

3.4.1 <i>Sinningia gerdtiana</i>	65
3.4.1.1 Fracionamento cromatográfico das raízes de <i>S. gerdtiana</i>	65
3.4.2 <i>S. macrostachya</i>	67
3.4.2.1 Fracionamento cromatográfico dos tubérculos – 1ª coleta.....	67
3.4.2.2 Fracionamento cromatográfico dos tubérculos – 2ª coleta.....	69
3.4.3 <i>S. mauroana</i>	70
3.4.3.1 Fracionamento cromatográfico das partes aéreas de <i>S. mauroana</i>	70
3.4.3.2 Fracionamento cromatográfico dos tubérculos de <i>S. mauroana</i>	75
3.4.4 <i>S. reitzii</i> “SC”	79
3.5 ENSAIOS DE ATIVIDADE BIOLÓGICA	81
3.5.1 Avaliação da atividade antimicrobiana	81
3.5.2 Avaliação da atividade antioxidante	82
3.5.3 Avaliação da atividade citotóxica.....	83
4 DADOS FÍSICOS E ESPECTROMÉTRICOS DAS SUBSTÂNCIAS ISOLADAS .	84
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	91
5.1 ANTRAQUINONAS	94
5.1.1 Identificação da substância SN1	95
5.1.2 Identificação da substância SN2	99
5.2 NAFTOQUINONAS	103
5.2.1 Naftoquinonas contendo o grupo 2,3,3-trimetil-2,3-diidrofurano	104
5.2.1.1 Determinação estrutural de SN3	105
5.2.1.2 Identificação da substância SN4	110
5.2.1.3 Identificação da substância SN5	117
5.2.1.4 Identificação da substância SN6	124
5.2.1.5 Determinação estrutural da substância SN7	128
5.2.1.6 Identificação da substância SN8	134
5.2.1.7 Determinação estrutural da substância SN9	139
5.2.1.8 Determinação estrutural da substância SN10	145
5.2.1.9 Configuração absoluta das naftoquinonas SN3-SN10	152
5.2.2 Naftoquinonas contendo o grupo 3,3-dimetilalila	155
5.2.2.1 Determinação estrutural da substância SN11	156
5.2.2.2 Identificação da substância SN12	161
5.2.2.3 Identificação da substância SN13	166
5.3 CICLOEXILETANOIDES	170

5.3.1 Identificação da substância SN14	170
5.3.2 Identificação da substância SN15	174
5.4 FENILETANOIDES	177
5.4.1 Identificação da substância SN16	177
5.4.2 Identificação da substância SN17	181
5.5 TRITERPENOS.....	184
5.5.1 Identificação da substância SN18	185
5.5.2 Identificação da substância SN19	190
5.5.3 Identificação da substância SN20	194
5.5.4 Identificação da substância SN21	198
5.5.5 Identificação da substância SN22	202
5.5.6 Identificação das substâncias SN23 + SN24	206
5.6 ESTEROIDES	212
5.6.1 Identificação da mistura SN25 + SN26	212
5.7 FLAVONOIDES.....	218
5.7.1 Identificação da substância SN27	219
5.7.2 Identificação da substância SN28	223
5.8 GLICOSÍDEOS FENÓLICOS	227
5.8.1 Grupo cafeoila.....	228
5.8.2 Grupo 3,4-diidroxifeniletoxila	229
5.8.3 Identificação da substância SN29	230
5.8.4 Identificação da substância SN30	235
5.8.5 Identificação da substância SN31	240
5.8.6 Identificação das substâncias SN32 e SN33	246
5.8.7 Identificação da substância SN34	251
5.8.8 Identificação da substância SN35	255
5.9 SUBSTÂNCIAS DE OUTRAS CLASSES	258
5.9.1 Sesquiterpeno	258
5.9.2 Identificação da substância SN36	258
5.9.3 Benzofurano	263
5.9.4 Identificação da substância SN37	264
5.10 ATIVIDADES BIOLÓGICAS	268
5.10.1 Atividade Antimicrobiana	268
5.10.2 Atividade Antioxidante	270

5.10.3 Atividade Citotóxica	274
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	276
7 REFERÊNCIAS	277

1 INTRODUÇÃO

Desde a antiguidade é conhecida a aplicação de produtos naturais, incluindo plantas, organismos marinhos, fungos e bactérias, na medicina tradicional. Tal conhecimento foi transmitido entre as gerações e, após muito tempo de desenvolvimento, as estratégias para a descoberta dos efeitos terapêuticos de produtos naturais evoluíram para a busca ativa de novos medicamentos (ZHANG et al., 2020). A diversidade de estruturas químicas faz com que os produtos naturais desempenhem papel fundamental no processo de descobertas de novos fármacos, além de servir como inspiração para modificações estruturais e síntese química. Estima-se que produtos naturais representam aproximadamente 30% dos medicamentos clínicos em todo o mundo. Além disso, mais de 65% da população mundial faz uso de produtos naturais para o tratamento primário de algumas doenças, geralmente através de chás, bem como para várias finalidades como cosméticos e suplementos alimentares (CHEN et al., 2015; MA et al., 2020).

A biodiversidade é de extrema importância para o desenvolvimento e crescimento da sociedade. Grande parte dos materiais usados atualmente surgiu a partir da nossa exploração de recursos naturais. Com a combinação de recursos naturais e tecnologia, está sendo possível erradicar doenças, prolongando e melhorando a qualidade de vida. A possibilidade da descoberta de novas drogas a partir de fontes naturais é uma das razões para a preservação dessa biodiversidade (BARREIRO et al., 2019).

Neste contexto, o Brasil é dono de uma das maiores biodiversidades do planeta, com aproximadamente um terço das florestas tropicais do mundo. Entretanto, apenas uma pequena parcela foi investigada para o isolamento de substâncias ativas, e uma fração menor ainda foi analisada em relação às suas atividades biológicas. Portanto, ainda há uma flora diversa e rica para ser explorada na busca de novas substâncias promissoras (LIMA et al., 2020).

O metabolismo das células vegetais é dividido em primário e secundário, também chamado metabolismo especializado. O metabolismo primário é o conjunto de processos metabólicos com função essencial para a sobrevivência do ser vivo, como por exemplo, a respiração. Por isso, os metabólitos primários são substâncias comuns a todas as espécies, como açúcares, aminoácidos e lipídeos. Por outro lado, no metabolismo secundário estão as inúmeras outras substâncias que alguns

organismos produzem que não estão relacionadas diretamente com a sobrevivência. São encontradas principalmente em plantas superiores, organismos marinhos, bactérias, e fungos. São produzidas em resposta a estímulos externos, como defesa contra herbívoros, competição com outras espécies, atração de polinizadores, variações de clima, níveis de umidade, etc (STROHL, 2000; SIMÕES; GUERRA, 2004). Logo, fatores como ambiente de coleta e estocagem podem influenciar no teor dessas substâncias (GOBBO-NETO; LOPES, 2007). As pesquisas em produtos naturais consistem na investigação desses metabólitos secundários (MACHADO, 2019; AZEVEDO, 2020; MARTINEZ-KLIMOVA, et al., 2017).

O presente trabalho visa contribuir para o conhecimento do metabolismo especial do gênero *Sinningia* através do estudo fitoquímico de quatro espécies: *S. gerdiana*, *S. macrostachya*, *S. mauroana* e *S. reitzii*.

1.1 JUSTIFICATIVA

Uma dificuldade que surge na busca por substâncias bioativas é a necessidade de escolher o organismo a ser estudado dentro de um grupo muito amplo. É bastante comum que a escolha seja guiada por informações da medicina popular. Outra abordagem é selecionar espécies de grupos taxonômicos que são conhecidos por produzirem metabólitos biologicamente ativos. Entre eles, as plantas superiores, principalmente as angiospermas (plantas floríferas), se destacam pela diversidade de metabólitos produzidos. Entre as angiospermas, há várias famílias e gêneros pouco explorados, que merecem ser investigados. É o caso da família Gesneriaceae e o gênero *Sinningia*.

O gênero *Sinningia* é pouco estudado do ponto de vista químico. Entretanto, os estudos já realizados demonstram que esse gênero apresenta uma ampla diversidade química, com várias substâncias com atividade biológica. Este fato desperta um grande interesse em dar continuidade ao estudo fitoquímico, envolvendo o isolamento e a elucidação estrutural de substâncias de espécies de *Sinningia* ainda não estudadas ou pouco estudadas.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo geral

Realizar o estudo fitoquímico das espécies *Sinningia gerdtiana*, *S. macrostachya*, *S. mauroana* e *S. reitzii* e avaliar as atividades antimicrobiana, antioxidante e citotóxica dos extratos e substâncias isoladas, contribuindo para o conhecimento da química do gênero *Sinningia* e para a descoberta de substâncias bioativas.

1.2.2 Objetivos específicos

- Isolar os metabólitos especializados das raízes de *S. gerdtiana*;
- Isolar os metabólitos especializados dos tubérculos de *S. macrostachya*;
- Isolar os metabólitos especializados das partes aéreas e dos tubérculos de *S. mauroana*;
- Isolar os metabólitos especializados dos tubérculos de *S. reitzii*;
- Identificar os metabólitos isolados utilizando Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN), e outras técnicas que forem necessárias, como Infravermelho (IV), Ultravioleta/visível (UV-vis) e Espectrometria de Massas (EM);
- Realizar testes de atividade antimicrobiana *in vitro* pela técnica de microdiluição;
- Realizar testes de atividade antioxidante *in vitro* pelo método ORAC-FL;
- Realizar testes de atividade citotóxica *in vitro* contra linhagens de células tumorais humanas pelo método MTT.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 A FAMÍLIA GESNERIACEAE RICH. & JUSS.

A família Gesneriaceae Rich. & Juss. é uma das 24 famílias de plantas floríferas da ordem das Lamiales (APG IV, 2016). Consiste de 150 gêneros e 3500 espécies, distribuídas em todo mundo. É uma família predominantemente pantropical, bem representada nas regiões tropicais, embora haja poucas espécies nativas em regiões temperadas como na Ásia e Europa (PEREIRA et al., 2019).

A família Gesneriaceae tem sido dividida em subfamílias e tribos por vários autores. Os trabalhos mais recentes consideram que a família é dividida em três subfamílias: Gesnerioideae, Didymocarpoideae e Sanangoideae. A primeira é a única que ocorre no Brasil, pois é exclusiva dos neotrópicos. Esta subfamília compreende cinco tribos: Titanotricheae, Napeantheae, Besleriae, Coronanthereae e Gesnerieae, que contém o maior número de espécies (WEBER et al., 2020). A família e as subfamílias são consideradas monofiléticas, ou seja, provenientes de apenas uma espécie ancestral, baseando-se em dados morfológicos, moleculares e metabólitos secundários (MOLLER; CLARK, 2013). Estima-se que a família tenha se originado na região nordeste da América do Sul e se dispersado para outras regiões do mundo, com seus principais centros de diversidade localizados na região que abrange da Colômbia ao Equador e sudeste do Brasil (PERRET et al., 2013).

No Brasil, a família Gesneriaceae está representada por 29 gêneros, com cerca de 225 espécies, sendo 152 endêmicas. Os maiores gêneros são *Sinningia* (77 spp.), *Nematanthus* (32 spp.) e *Besleria* (23 spp.) (TABELA 1) (ARAUJO et al., 2020). As espécies de Gesneriaceae estão distribuídas em todas as regiões brasileiras, com destaque para as regiões de matas úmidas na Mata Atlântica, as quais são consideradas seu domínio fitogeográfico, com a presença de 143 espécies, muitas das quais são epífitas. A região sudeste concentra grande quantidade de táxons, com o estado do Rio de Janeiro abrigando 61 espécies (ARAUJO et al., 2020). No Paraná a família está representada por sete gêneros: *Besleria*, *Codonanthe*, *Gloxinia*, *Napeanthus*, *Nematanthus*, *Seemannia* e *Sinningia* (HINOSHITA et al., 2018).

TABELA 1 - GÊNEROS E ESPÉCIES DE GESNERIACEAE NATIVAS DO BRASIL

Gêneros	Número de espécies
<i>Anethanthus</i> Hiern ex Benth. & Hook.f	1
<i>Besleria</i> Plum. ex L.	23
<i>Centrosolenia</i> Benth.	1
<i>Chautemsia</i> A.O.Araujo & V.C.Souza	1
<i>Chrysothemis</i> Decne.	3
<i>Codonanthe</i> (Mart.) Hanst.	8
<i>Codonanthopsis</i> Mansf.	5
<i>Columnea</i> L.	6
<i>Corytoplectus</i> Oerst.	1
<i>Diastema</i> Benth.	1
<i>Drymonia</i> Mart.	10
<i>Episcia</i> Mart.	4
<i>Gloxinia</i> L'Hér.	3
<i>Goyazia</i> Taub.	3
<i>Lesia</i> J.L. Clark & J. F.Sm.	2
<i>Mandirola</i> Decne.	3
<i>Monopyle</i> Moritz ex Benth.	1
<i>Napeanthus</i> Gardner	4
<i>Nautilocalyx</i> Linden	11
<i>Nematanthus</i> Schrad.	32
<i>Paliavana</i> Vell. ex Vand.	6
<i>Paradrymonia</i> Hanst.	3
<i>Phinaea</i> Benth.	1
<i>Rhoogeton</i> Leeuwenb.	1
<i>Seemannia</i> Regel	2
<i>Sinningia</i> Nees	75
<i>Sphaerorrhiza</i> Roalson & Boggan	4
<i>Tylopsacas</i> Leeuwenb.	1
<i>Vanhouttea</i> Lem.	9

FONTE: ARAUJO et al., 2020.

As plantas da família Gesneriaceae são ervas, arbustos ou subarbustos perenes, podendo ser terrestres, quando crescem no solo, rupícolas, crescendo sobre pedras, ou epífitas, crescendo sobre outras plantas (WEBER 2004). Devido à presença de flores vistosas com coloração intensa e ao fácil cultivo, a família apresenta importância econômica, pois as espécies são comercializadas como plantas ornamentais. Entre as mais conhecidas e comercializadas no Brasil

encontram-se a violeta africana (*Saintpaulia ionantha*) e o popular “peixinho” (*Nematanthus wettsteinii*) (FIGURA 1).

FIGURA 1 – ESPÉCIES ORNAMENTAIS DA FAMÍLIA GESNERIACEAE *Nematanthus wettsteinii* (A) E *Saintpaulia ionantha* (B)



FONTE: Stefanello, M. A., 2020

Poucas espécies de Gesneriaceae são empregadas na medicina tradicional, talvez pelo seu uso primário como planta ornamental. Há alguns relatos de uso principalmente contra febre, tosse, resfriado, dores, doenças infecciosas e inflamatórias. Estudos sobre atividades biológicas também são escassos (VERDAN; STEFANELLO, 2012).

2.2 O GÊNERO *Sinningia* NESS

O gênero *Sinningia* Nees está inserido na tribo Gesnerieae e subtribo Ligeriinae juntamente com outros dois gêneros, *Paliavana* Vandelli e *Vanhouttea* Lemaire (WEBER et al., 2020). *Sinningia* distingue-se dos outros gêneros principalmente pela presença de caule tuberoso e perene (WEBER, 2004). As espécies de *Sinningia* encontram-se distribuídas desde o sul do México até o norte da Argentina, sendo considerado um gênero neotropical. Os estudos filogenéticos e de distribuição ecológica e geográfica mostram que as espécies subtropicais de *Sinningia* pertencem principalmente a dois diferentes clados: *Dircaea* e *Corytholoma*. O clado *Dircaea* se distribui sobre a área da bacia do rio Paraná, enquanto que o clado *Corytholoma* encontra-se ao norte do trópico de Capricórnio e na bacia do rio

São Francisco. A migração desses clados possivelmente foi interrompida por barreiras ecofisiológicas, como restrições climáticas (FERREIRA et al., 2016).

Sinningia compreende 77 espécies, das quais 75 são nativas do Brasil, sendo 65 são endêmicas. Ocorre predominantemente na Mata Atlântica das regiões Sul e Sudeste (ARAUJO et al., 2020).

Espécies de *Sinningia* são ervas ou subarbustos, que podem ser rupícolas, terrestres ou epífitos. Apresentam folhas opostas ou verticiladas, sendo comum a presença de tubérculos perenes, o que possibilita o crescimento em habitats relativamente secos. A maioria das espécies com tubérculos são de ciclo anual. As partes aéreas crescem durante o período da primavera/verão, florescem, frutificam e fenecem durante o outono/inverno, deixando gemas dormentes no tubérculo, que rebrotam na primavera seguinte (BASTIANI et al., 2020; ARAUJO; CHAUTEMS, 2015; CHAUTEMS et al., 2019). As flores, comumente em cachos, são geralmente de cores intensas, como vermelho, laranja, salmão, ou violeta. Há uma grande variação de porte, com algumas espécies ultrapassando 2 m de altura, enquanto outras são muito pequenas, como *S. mínima* que atinge no máximo 2,5 cm (CHAUTEMS, 2003; ARAUJO; CHAUTEMS, 2015).

Muitas das espécies de *Sinningia* correm risco de extinção, causado tanto pela sua ocorrência rara, quanto pelo extrativismo exacerbado e ocupação do seu *habitat* pela pecuária e agricultura. A Lista Nacional Oficial de Espécies da Flora Brasileira Ameaçadas de Extinção classifica as espécies em risco em três categorias de ameaça: vulneráveis (VU), em perigo (EN) e criticamente em perigo (CR). Entre as espécies ameaçadas estão relacionadas 23 espécies de *Sinningia*, das quais, *S. cardinalis*, *S. cochlearis* e *S. glazioviana* destacam-se como criticamente ameaçadas, ou seja, apresentam um alto risco de extinção (BRASIL et al., 2014). Recentemente a espécie *Sinningia pusilla* foi considerada em perigo de extinção no estado do Rio de Janeiro (VIANNA FILHO et al., 2020).

As espécies de *Sinningia* são muito apreciadas como plantas ornamentais, com várias espécies sendo largamente comercializadas para este fim, tanto no Brasil como no exterior. Destaca-se *S. speciosa*, conhecida como gloxínia, que é facilmente encontrada nas floriculturas, e desde o século XIX tem sido cultivada fora do país (ZAITLIN, 2012). Outras espécies como *S. leucotricha* e *S. canescens* também são comercializadas fora do Brasil (FIGURA 2).

FIGURA 2 - *Sinningia canescens* (A) E *S. leucotricha* (B)

FONTE: Stefanello, M. A., 2018

Os estudos fitoquímicos desse gênero são escassos, com apenas 11 espécies tendo sido investigadas até o momento: *S. aggregata*, *S. allagophylla*, *S. cardinalis*, *S. canescens*, *S. gerdtiana*, *S. hatschbachii*, *S. leucotricha*, *S. magnifica*, *S. reitzii*, *S. speciosa* e *S. warmingii* (TABELA 2).

Os primeiros relatos encontrados na literatura sobre constituintes químicos no gênero são sobre a ocorrência do glicosídeo fenólico verbascosídeo (41, TABELA 2) em *S. cardinalis* (JENSEN, 1996), a composição do óleo essencial de *S. aggregata* (STEFANELLO et al., 2005) e o isolamento de antraquinonas e cicloexiletanoides em *S. speciosa* (VERDAN et al., 2009). O conhecimento sobre os constituintes químicos do gênero avançou bastante na última década, sendo que atualmente são conhecidos quase uma centena de metabólitos secundários oriundos de *Sinningia*. A TABELA 2 apresenta as substâncias já isoladas nas respectivas espécies investigadas.

Pode-se notar que o metabolismo secundário do gênero é quimicamente diversificado, produzindo substâncias de várias classes, como naftoquinonas, antraquinonas, flavonoides, cromenos, sesquiterpenos, triterpenos, cicloexiletanoides, fenólicos simples, glicosídeos fenólicos e também substâncias com novos esqueletos carbônicos como as warminguinas (22-23). As quinonas destacam-se entre as demais classes, sendo encontradas em quase todas as espécies de *Sinningia* estudadas, com exceção de *S. cardinalis* e *S. gerdtiana*.

TABELA 2 - RELAÇÃO DOS METABÓLITOS SECUNDÁRIOS PREVIAMENTE ISOLADOS EM ESPÉCIES DE *Sinningia*

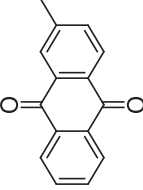
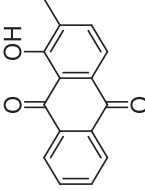
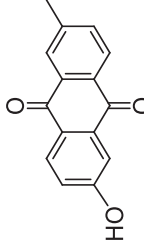
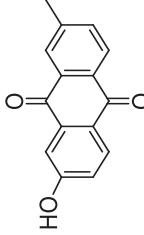
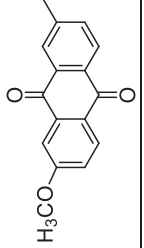
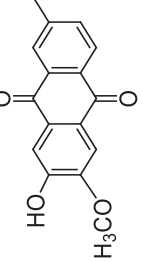
Classe	Nº.	Estrutura	Nome	Espécie (Parte estudada)	Referência
ANTRAQUINONAS	1		tectoquinona	<i>S. aggregata</i> (T) <i>S. allagophylla</i> (T) <i>S. canescens</i> (T) <i>S. warmingii</i> (T) <i>S. magnifica</i> (T)	VERDAN et al., 2010 RIVA et al., 2012 VERDAN et al., 2014 WINIEWSKI et al., 2017 SERAIN et al., 2021
	2		1-hidroxitectoquinona	<i>S. aggregata</i> (T) <i>S. warmingii</i> (T) <i>S. magnifica</i> (T)	VERDAN et al., 2015b VERDAN et al., 2014 SERAIN et al., 2021
	3		6-hidroxitectoquinona	<i>S. aggregata</i> (T)	VERDAN et al., 2015b
	4		7-hidroxitectoquinona	<i>S. aggregata</i> (T) <i>S. allagophylla</i> (T) <i>S. warmingii</i> (T) <i>S. magnifica</i> (T)	VERDAN et al., 2010 SCHARF et al., 2016 VERDAN et al., 2014 SERAIN et al., 2021
	5		7-metoxitectoquinona	<i>S. aggregata</i> (T) <i>S. speciosa</i> (T) <i>S. warmingii</i> (T)	VERDAN et al., 2010 VERDAN et al. 2009 VERDAN et al., 2014
	6		pustulina	<i>S. aggregata</i> (T) <i>S. magnifica</i> (T)	VERDAN et al., 2015b SERAIN et al., 2021

TABELA 2 – CONTINUAÇÃO

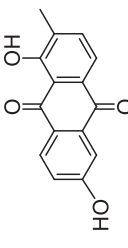
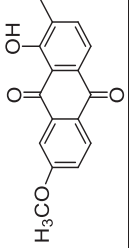
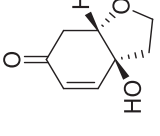
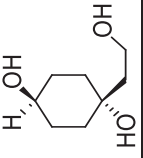
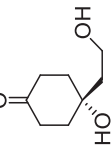
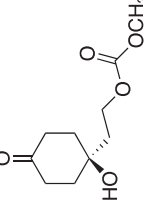
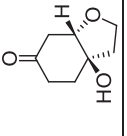
Classe	Nº.	Estrutura	Nome	Espécie (Parte estudada)	Referência
ANTRAQUINONAS	7		1,6-dihidroxitectoquinona	<i>S. aggregata</i> (T) <i>S. magnifica</i> (T)	VERDAN et al., 2015b SERAIN et al., 2021
	8		rubiawallina B	<i>S. speciosa</i> (T)	VERDAN et al., 2009
CICLOEXILETANOIDES	9		halleridona	<i>S. aggregata</i> (T) <i>S. allagophylla</i> (T) <i>S. canescens</i> (T) <i>S. leucotricha</i> (T) <i>S. warmingii</i> (T) <i>S. magnifica</i> (T)	VERDAN et al., 2015b SCHARF et al., 2016 VERDAN et al., 2017 WINIEWSKI et al., 2017 SERAIN et al., 2021
	10		isorengiol	<i>S. speciosa</i> (PA)	VERDAN et al., 2009
	11		cleroindicina B	<i>S. leucotricha</i> (T) <i>S. speciosa</i> (PA) <i>S. warmingii</i> (T) <i>S. allagophylla</i> (T)	VERDAN et al., 2017 VERDAN et al., 2009 WINIEWSKI et al., 2017 VERDAN et al., 2021
	12		acetilcleroindicina B	<i>S. gerdiana</i> (PA)	AMORIM, 2018
	13		cleroindicina C	<i>S. leucotricha</i> (T) <i>S. gerdiana</i> (PA) <i>S. allagophylla</i> (T)	VERDAN et al., 2017 AMORIM, 2018 VERDAN et al., 2021

TABELA 2 – CONTINUAÇÃO

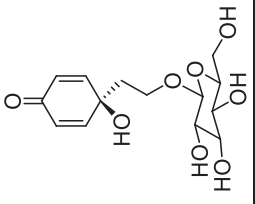
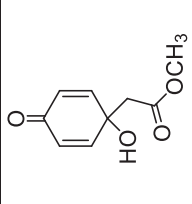
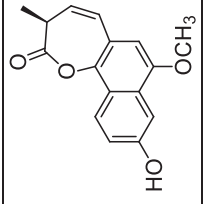
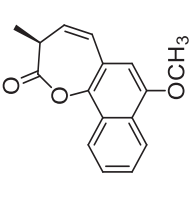
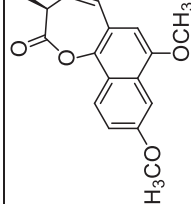
Classe	Nº.	Estrutura	Nome	Espécie (Parte estudada)	Referência
CICLOEXILETANOIDES	14		cornosídeo	<i>S. aggregata</i> (T) <i>S. leucotricha</i> (T) <i>S. warmingii</i> (T)	VERDAN et al., 2015b VERDAN et al., 2017 WINIEWSKI et al., 2017
	15		jacaranona	<i>S. reitzii</i> (PA)	SILVA et al., 2019
DERIVADOS DO NAFTELENO E DE NAFTOQUINONAS	16		aggregatina A	<i>S. aggregata</i> (T)	VERDAN et al., 2010
	17		aggregatina B	<i>S. aggregata</i> (T)	VERDAN et al., 2010
	18		aggregatina C	<i>S. aggregata</i> (T) <i>S. warmingii</i> (T)	VERDAN et al., 2010 VERDAN et al., 2014

TABELA 2 – CONTINUAÇÃO

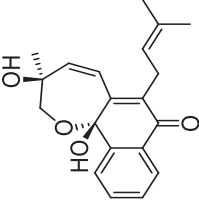
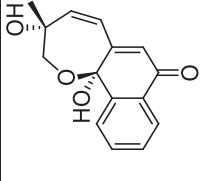
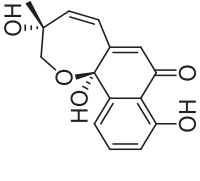
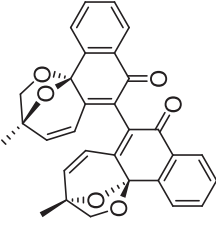
Classe	Nº.	Estrutura	Nome	Espécie (Parte estudada)	Referência
DERIVADOS DO NAFTALENO E DE NAFTOQUINONAS	19		aggregatina D	<i>S. aggregata</i> (T) <i>S. warmingii</i> (T)	VERDAN et al., 2010 VERDAN et al., 2014
	20		aggregatina E	<i>S. aggregata</i> (T) <i>S. allagophylla</i> (T) <i>S. warmingii</i> (T)	VERDAN et al., 2015b SCHARF et al., 2016 WINIEWSKI et al., 2017
	21		aggregatina F	<i>S. aggregata</i> (T) <i>S. warmingii</i> (T)	VERDAN et al., 2015b WINIEWSKI et al., 2017
	22		warmingiina A	<i>S. warmingii</i> (T) <i>S. allagophylla</i> (T)	WINIEWSKI et al., 2017 VERDAN et al., 2021

TABELA 2 - CONTINUAÇÃO

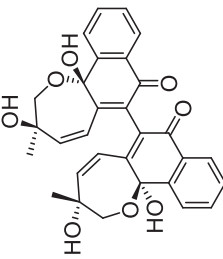
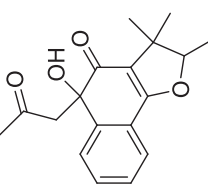
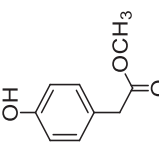
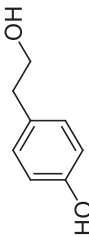
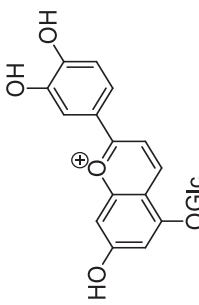
Classe	Nº.	Estrutura	Nome	Espécie (Parte estudada)	Referência
	23		warminguina B	<i>S. warmingii</i> (T) <i>S. allagophylla</i> (T)	WINIEWSKI et al., 2017 VERDAN et al., 2021
	24		allagophyllona	<i>S. allagophylla</i> (T)	VERDAN et al., 2021
FENILETANOIDES	25		4-hidroxifenilacetato de metila	<i>S. reitzii</i> (PA)	SILVA et al., 2019
	26		tirosol	<i>S. aggregata</i> (T) <i>S. magnifica</i> (PA)	VERDAN et al., 2015b SERAIN et al., 2021
FLAVONOIDES	27		luteolinidina-5-O-glucopiranosídeo	<i>S. cardinalis</i> (FL)	SWINNY et al., 2000 WINEFIELD et al., 2005

TABELA 2 - CONTINUAÇÃO

Classe	Nº.	Estrutura	Nome	Espécie (Parte estudada)	Referência
FLAVONOIDES	28		apigenidina-5-O-glucopiranosídeo	<i>S. cardinalis</i> (FL)	SWINNY et al., 2000 WINEFIELD et al., 2005
	29		luteolina-7-O-glucosídeo	<i>S. cardinalis</i> (FL)	WINEFIELD et al., 2005
	30		luteolina-7-O-glucoronídeo	<i>S. cardinalis</i> (FL)	WINEFIELD et al., 2005
	31		apigenina-7-O-glucoronídeo	<i>S. cardinalis</i> (FL)	WINEFIELD et al., 2005
	32		4'-hidroxi-2,4,6-trimetoxiididrochalcona (loureirin B)	<i>S. hatschbachii</i> (T) <i>S. reitzii</i> (PA)	AMORIM et al., 2017 SILVA et al., 2019
	33		4',2-diidroxi-4,6-dimetoxiididrochalcona	<i>S. hatschbachii</i> (T)	AMORIM et al., 2017

TABELA 2 - CONTINUAÇÃO

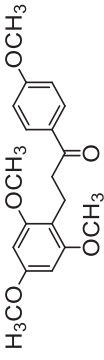
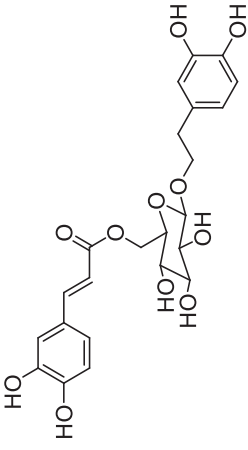
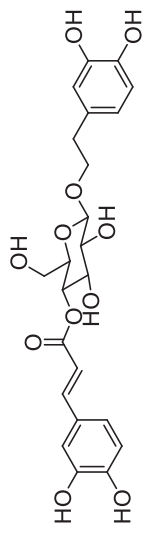
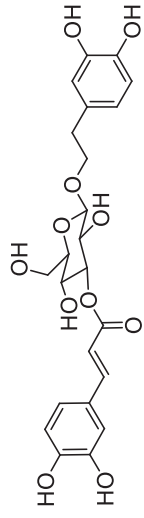
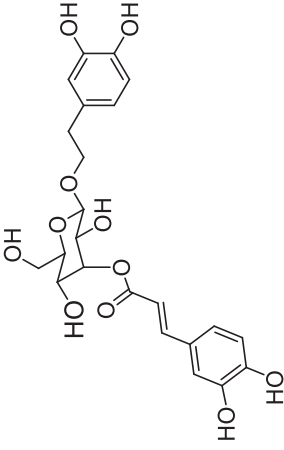
Classe	Nº.	Estrutura	Nome	Espécie (Parte estudada)	Referência
GLICOSÍDEOS FENÓLICOS	34		2,4,4',6'- tetrametoxididrochalcona	<i>S. hatschbachii</i> (T)	AMORIM et al., 2017
	35		calceolariosídeo B	<i>S. aggregata</i> (T) <i>S. canescens</i> (T) <i>S. hatschbachii</i> (T) <i>S. leucotricha</i> (T) <i>S. magnifica</i> (T)	VERDAN et al., 2015b AMORIM et al., 2017 VERDAN et al., 2017 SERAIN et al., 2021
	36		calceolariosídeo A	<i>S. canescens</i> (T)	VERDAN et al., 2017
	37		plantainosídeo A	<i>S. canescens</i> (T)	VERDAN et al., 2017
	38		sanangosídeo	<i>S. gerdiana</i> (PA)	AMORIM, 2018

TABELA 2 - CONTINUAÇÃO

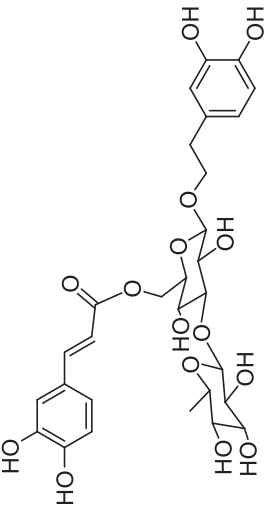
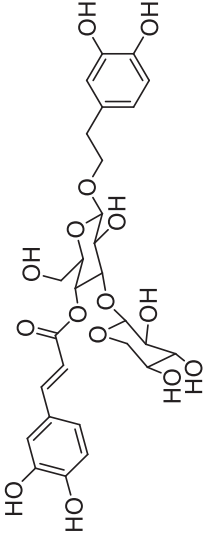
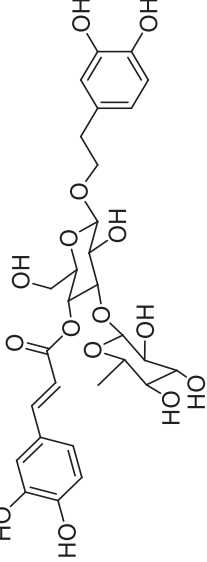
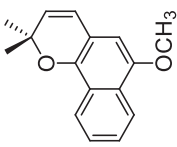
Classe	Nº.	Estrutura	Nome	Espécie (Parte estudada)	Referência
GLICOSÍDEOS FENÓLICOS	39		isoverbascosídeo	<i>S. canescens</i> (T)	VERDAN et al., 2017
	40		conandrosídeo	<i>S. canescens</i> (T) <i>S. hatschbachii</i> (T)	VERDAN et al., 2017 AMORIM et al., 2017
	41		verbascosídeo	<i>S. cardinalis</i> (FL)	JENSEN, 1996 WINEFIELD et al., 2005
NAFTOCRO MENO	42		lapachenol	<i>S. allagophylla</i> (T) <i>S. warmingii</i> (T)	RIVA et al., 2012 SCHARF et al., 2016 VERDAN et al., 2014

TABELA 2 - CONTINUAÇÃO

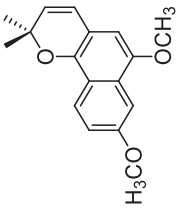
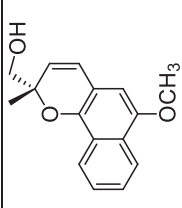
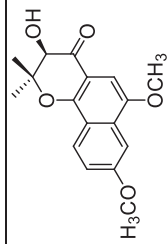
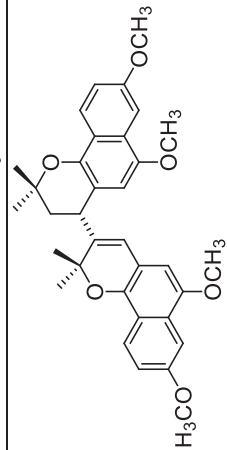
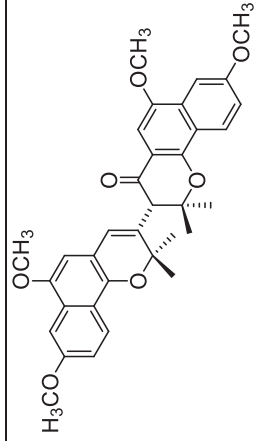
Classe	Nº.	Estrutura	Nome	Espécie (Parte estudada)	Referência
NAFTOCROMENOS E DERIVADOS	43		8-metoxilapachenol	<i>S. allagophylla</i> (T)	RIVA et al., 2012 SCHARF et al., 2016
	44		(2S)-12-hidroxiapachenol	<i>S. allagophylla</i> (T)	SCHARF et al., 2016
	45		(3R)-3,4-dihidro-3-hidroxi-4-oxo-8-metoxilapachenol	<i>S. allagophylla</i> (T)	SCHARF et al., 2016
	46		allagophyllidímero A	<i>S. allagophylla</i> (T)	SCHARF et al., 2016
	47		allagophyllidímero B	<i>S. allagophylla</i> (T)	SCHARF et al., 2016

TABELA 2 - CONTINUAÇÃO

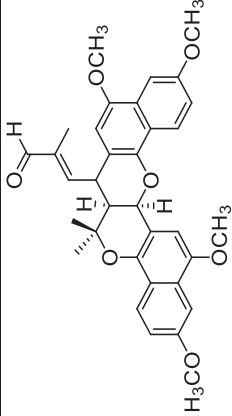
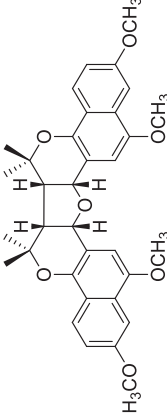
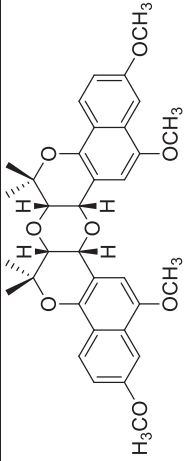
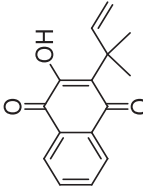
Classe	Nº	Estrutura	Nome	Espécie (Parte estudada)	Referência
NAFTOCROMENOS E DERIVADOS	48		allagophyllidímero C	<i>S. allagophylla</i> (T)	SCHARF et al., 2016
	49		allagophyllidímero D	<i>S. allagophylla</i> (T)	VERDAN et al., 2021
	50		allagophyllidímero E	<i>S. allagophylla</i> (T)	VERDAN et al., 2021
NAFTOQUINONAS	51		dunniol	<i>S. allagophylla</i> (T) <i>S. magnifica</i> (T)	RIVA et al., 2012 SERAIN et al., 2021

TABELA 2 - CONTINUAÇÃO

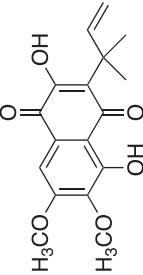
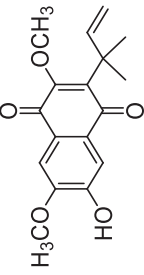
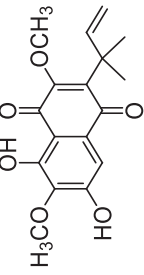
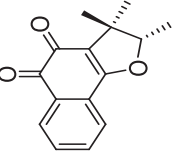
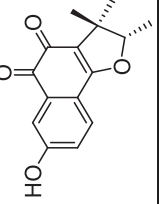
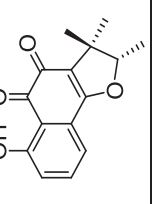
Classe	Nº	Estrutura	Nome	Espécie (Parte estudada)	Referência
NAFTOQUINONAS	52		5-hidroxi-6,7-dimetoxidunnione	<i>S. reitzii</i> (PA) (T)	SOARES et al., 2017 SILVA et al., 2019
	53		6-hidroxi-7-metoxi-2-O-metildunnione	<i>S. hatschbachii</i> (T)	AMORIM et al., 2017
	54		6,8-diidroxi-7-metoxi-2-O-metildunnione	<i>S. reitzii</i> (PA) (T)	SOARES et al., 2017 SILVA et al., 2019
	55		dunnione	<i>S. allagophylla</i> (T)	SCHARF et al., 2016
	56		7-hidroxi dunnione	<i>S. reitzii</i> (T)	SILVA et al., 2019
	57		8-hidroxi dunnione	<i>S. allagophylla</i> (T) <i>S. reitzii</i> (T) <i>S. magnifica</i> (T)	SCHARF et al., 2016 SOARES et al., 2017 SERAIN et al., 2021

TABELA 2 - CONTINUAÇÃO

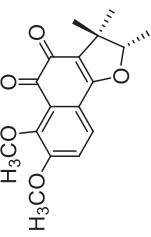
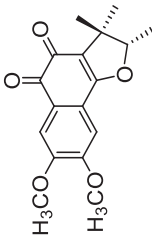
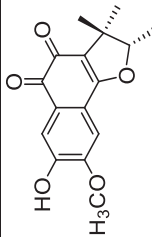
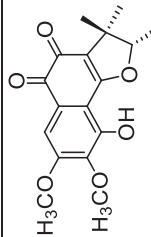
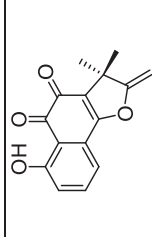
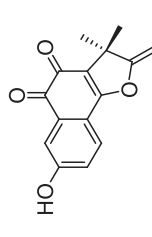
Classe	Nº	Estrutura	Nome	Espécie (Parte estudada)	Referência
NAFTOQUINONAS	58		7,8-dimetoxidunniona	<i>S. canescens</i> (T) <i>S. leucotricha</i> (T)	VERDAN et al., 2017 VERDAN et al., 2015a
	59		6,7-dimetoxidunniona	<i>S. reitzii</i> (T)	SILVA et al., 2019
	60		7-hidroxi-6-metoxidunniona	<i>S. reitzii</i> (T)	SILVA et al., 2019
	61		5-hidroxi-6,7-dimetoxidunniona	<i>S. reitzii</i> (T)	SILVA et al., 2019
	62		8-hidroxi-dei-drodunniona	<i>S. reitzii</i> (T)	SOARES et al., 2017
	63		7-hidroxi-dei-drodunniona	<i>S. reitzii</i> (T)	SOARES et al., 2017

TABELA 2 - CONTINUAÇÃO

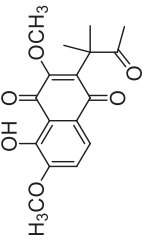
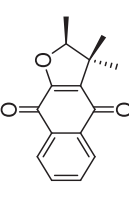
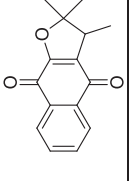
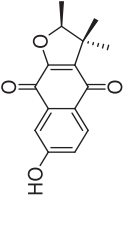
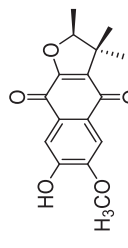
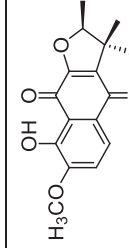
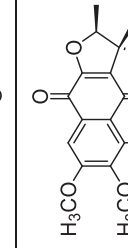
Classe	Nº	Estrutura	Nome	Espécie (Parte estudada)	Referência
NAFTOQUINONAS	64		8-hidroxi-7-metoxi-2-O-metilstreptocarpona	<i>S. reitzii</i> (T)	SOARES et al., 2017
	65		α -dunniona	<i>S. allagophylla</i> (T)	SCHARF et al., 2016
	66		α -isodunniona	<i>S. allagophylla</i> (T)	VERDAN et al., 2021
	67		7-hidroxi- α -dunniona	<i>S. leucotricha</i> (T) <i>S. canescens</i> (T) <i>S. hatschbachii</i> (T) <i>S. reitzii</i> (T) <i>S. magnifica</i> (T)	VERDAN et al., 2015a VERDAN et al., 2017 AMORIM et al., 2017 SOARES et al., 2017 SERAIN et al., 2021
	68		7-hidroxi-6-metoxi- α -dunniona	<i>S. leucotricha</i> (T) <i>S. canescens</i> (T) <i>S. hatschbachii</i> (T) <i>S. magnifica</i> (T)	VERDAN et al., 2015a VERDAN et al., 2014 AMORIM et al., 2017 SERAIN et al., 2021
	69		8-hidroxi-7-metoxi- α -dunniona	<i>S. canescens</i> (T)	VERDAN et al., 2017
	70		5-hidroxi-6,7-dimetoxi- α -dunniona	<i>S. reitzii</i> (T)	SOARES et al., 2017

TABELA 2 - CONTINUAÇÃO

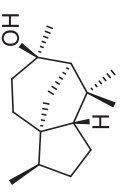
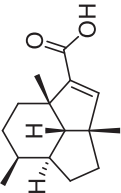
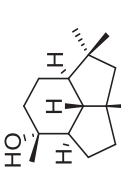
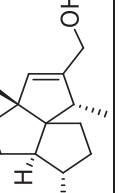
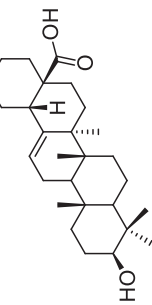
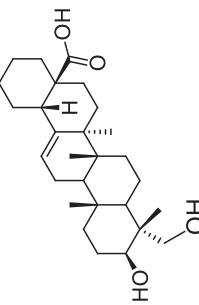
Classe	Nº.	Estrutura	Nome	Espécie (Parte estudada)	Referência
SESQUITERPENOS	71		cedrol	<i>S. allagophylla</i> (T) <i>S. canescens</i> (T)	SCHARF et al., 2016 VERDAN et al., 2017
	72		ácido leucotrichóico	<i>S. leucotricha</i> (T)	VERDAN et al., 2013
	73		presilphiperfolan-9-ol	<i>S. leucotricha</i> (T)	VERDAN et al., 2015a
	74		11- <i>epi</i> -subergorgiol	<i>S. leucotricha</i> (T)	VERDAN et al., 2017
TRITERPENOS E ESTEROIDES	75		ácido oleanólico	<i>S. allagophylla</i> (T)	SCHARF et al., 2016
	76		hederagenina	<i>S. leucotricha</i> (T)	VERDAN et al., 2013

TABELA 2 - CONTINUAÇÃO

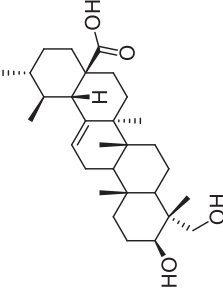
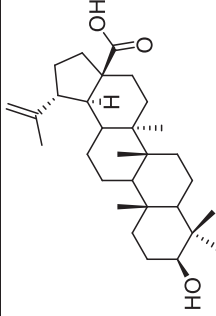
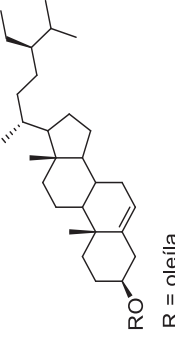
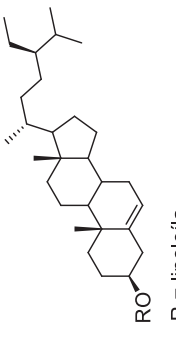
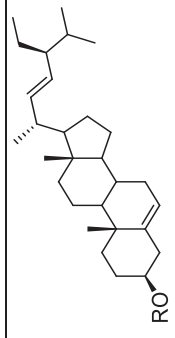
Classe	Nº	Estrutura	Nome	Espécie (Parte estudada)	Referência
TRITERPENOS E ESTEROIDES	77		ácido 23-hidroxiursólico	<i>S. leucotricha</i> (T)	VERDAN et al., 2013
	78		ácido betulínico	<i>S. canescens</i> (T) <i>S. leucotricha</i> (T) <i>S. magnifica</i> (T)	VERDAN et al., 2017 VERDAN et al., 2015a SERAIN et al., 2021
	79		oleato de sitosterila	<i>S. allagophylla</i> (T)	RIVA et al., 2012
	80		linoleato de sitosterila	<i>S. allagophylla</i> (T)	RIVA et al., 2012
	81		oleato de estigmasterila	<i>S. allagophylla</i> (T)	RIVA et al., 2012

TABELA 2 - CONTINUAÇÃO

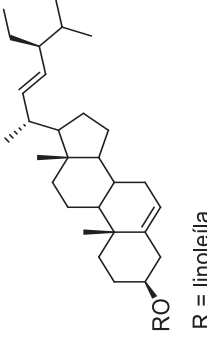
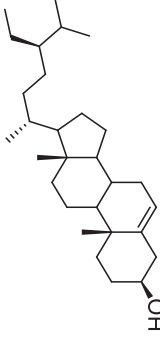
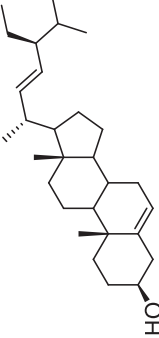
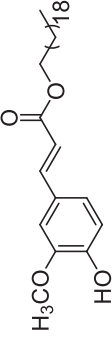
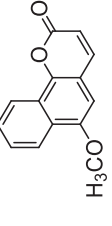
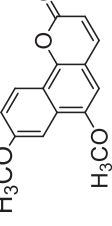
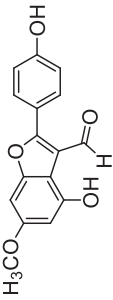
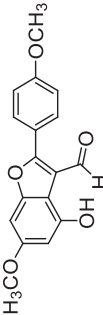
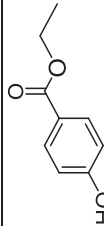
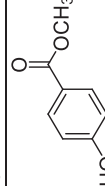
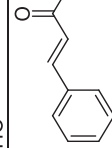
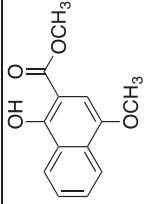
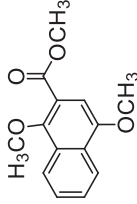
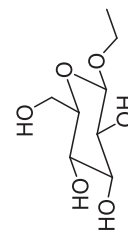
Classe	Nº	Estrutura	Nome	Espécie (Parte estudada)	Referência
TRITERPENOS E ESTEROIDES	82		linoleato de estigmasterila	<i>S. allagophylla</i> (T)	RIVA et al., 2012
	83		sitosterol	<i>S. canescens</i> (T) <i>S. leucotricha</i> (T) <i>S. speciosa</i> (T) <i>S. warmingii</i> (T)	VERDAN et al., 2015a VERDAN et al., 2009 WINIEWSKI et al., 2017
	84		estigmasterol	<i>S. canescens</i> (T) <i>S. leucotricha</i> (T) <i>S. speciosa</i> (T) <i>S. warmingii</i> (T)	VERDAN et al., 2015a VERDAN et al., 2009 WINIEWSKI et al., 2017
	85		ferulato de icosila	<i>S. aggregata</i> (T)	VERDAN et al., 2015b
OUTROS	86		6-metoxi-7,8-benzocumarina	<i>S. allagophylla</i> (T)	SCHARF et al., 2016
	87		6,8-dimetoxibenzocumarina	<i>S. allagophylla</i> (T)	VERDAN et al., 2021

TABELA 2 - CONTINUAÇÃO

Classe	Nº	Estrutura	Nome	Espécie (Parte estudada)	Referência
OUTROS	88		sinningial A	<i>S. canescens</i> (T)	VERDAN et al., 2017
	89		sinningial B	<i>S. leucotricha</i> (T)	VERDAN et al., 2017
	90		etilparabeno	<i>S. canescens</i> (T)	VERDAN et al., 2017
	91		metilparabeno	<i>S. canescens</i> (T) <i>S. hatschbachii</i> (T)	VERDAN et al., 2017 AMORIM et al., 2017
	92		ácido cinâmico	<i>S. cardinalis</i> (FL)	WINEFIELD et al., 2005
	93		1-hidroxi-4-metoxi-2-naftoato de metila	<i>S. hatschbachii</i> (T)	AMORIM et al., 2017
	94		1,4-dimetoxi-2-naftoato de metila	<i>S. hatschbachii</i> (T)	AMORIM et al., 2017
	95		etilglucose	<i>S. leucotricha</i> (T)	VERDAN et al., 2017

FL = Flor; PA = Partes aéreas; T = Tubérculos.

A maioria das substâncias isoladas no gênero *Sinningia* possui alguma atividade biológica. A TABELA 3 (p. 42) relaciona as substâncias isoladas com suas respectivas atividades biológicas relatadas na literatura. Diversos estudos relacionam a atividade exibida por uma dada substância com a sua estrutura molecular (DUCHOWICZ et al., 2014; SÁNCHEZ-CALVO et al., 2016; HEILMANN et al., 2000; VECCHIA et al., 2009).

Algumas das substâncias isoladas até o momento exclusivamente no gênero *Sinningia* mostraram atividades biológicas relevantes. Entre elas, a aggregatina D (**22**), isolada de *S. aggregata* e *S. warmingii*, mostrou tanto atividade anti-inflamatória (SOUZA et al., 2015) como também citotóxica (VERDAN et al., 2015b), além de uma fraca atividade antimicrobiana (VERDAN et al., 2010). De *S. reitzii* foram isoladas duas naftoquinonas, a 8-hidroxideiidrodunniona (**63**) que apresentou atividades anti-inflamatória e antinociceptiva (SOARES et al., 2017) e a 6,7-dimetoxidunniona (**59**) que apresentou atividade citotóxica contra células tumorais de PC-3 (próstata) e HeLa (colo do útero) (Cl_{50} 4,47 – 26,2 $\mu\text{mol L}^{-1}$) (SILVA et al., 2019). A naftoquinona 7-hidroxi-6-metoxi- α -dunniona (**68**), isolada de *S. canescens*, *S. hatschbachii*, *S. leucotricha* e *S. magnifica* apresentou atividade anti-inflamatória e febrífuga (LOMBA et al., 2017). As naftoquinonas encontradas em *Sinningia* mostraram serem substâncias com potencial para a revelação de variadas atividades biológicas.

Outra classe, os glicosídeos fenólicos contendo uma unidade central de açúcar substituída por grupos cafeoíla e 3,4-diidroxifeniletoxila, além de outros açúcares, são típicos de Gesneriaceae, sendo considerados marcadores químicos da família. Essas substâncias apresentam diversas atividades farmacológicas, destacando-se a atividade antioxidante. Uma análise da estrutura-atividade realizada por Heilmann et al. (2000), comparando dezenove glicosídeos fenólicos mostrou que a atividade está relacionada principalmente ao número de grupos metoxila e/ou hidroxila ligados aos anéis aromáticos, e à estrutura da porção acila (C6-C1 ou C6-C3). Entre eles o calceolariosídeo A (**36**) foi considerado mais o ativo. Dentre os glicosídeos isolados no gênero, a maioria teve a sua atividade antioxidante determinada (TABELA 3).

Portanto o gênero *Sinningia* é uma fonte de substâncias de várias classes com atividades biológicas relevantes, o que justifica a continuidade dos estudos fitoquímicos com este gênero.

TABELA 3 - SUBSTÂNCIAS COM ATIVIDADE BIOLÓGICA PREVIAMENTE ISOLADAS DE *Sinningia* spp

Classe	Substância	Atividade	Referência
Antraquinonas	tectoquinona (1)	Antimicrobiana	VERDAN et al., 2010
		Larvícida	SILVA et al., 2020
	1-hidroxitectoquinona (2)	Antiagregação Plaquetária	LIU et al., 2002
		Antimicrobiana	KAWASAKI et al., 1992
		Anti-inflamatória	GHOSH et al., 2010
		Citotóxica	GHOSH et al., 2010
		Larvícida	EE et al., 2009
	7-hidroxitectoquinona (4) 7-metoxitectoquinona (5) 1,6-diidroxitectoquinona (7)	Antimicrobiana	VERDAN et al., 2010
		Antimicrobiana	VERDAN et al., 2010
		Antimicrobiana	COMINI et al., 2011
		Citotóxica	SON et al., 2008
Cidoxiletanoides	halleridona (Rengiolona) (9)	Antioxidante	PHANTHONG et al., 2015
		Antineuroinflamatória	SEO et al., 2017
		Citotóxica	NISHINO et al., 1988
		Antimicrobiana	ABOUZID et al., 2012
		Anti-inflamatória	LEE et al., 2019
	isorengiol (10)	Antioxidante	BARDAKCI et al., 2015
		Antioxidante	BARDAKCI et al., 2015
		Antimicrobiana	KIRMIZIBEKMEZ et al. 2017
		Antioxidante	BARDAKCI et al., 2015
	cleroindicina B (11)	Hepatoprotetora	SHAO et al., 2017
	cornosídeo (14)		

TABELA 3 - CONTINUAÇÃO

Classe	Substância	Atividade	Referência
Flavonoides	4',2-diidroxí-4,6-dimetoxiididrochalcona (33)	Estrogênica	ICHIKAWA et al., 1997
Glicosídeos fenólicos	calceolariosídeo B (35)	Antioxidante Citotóxica Antiviral	BARDAKCI et al., 2015 KHONG; JUDEH, 2017 LI et al., 2014
	calceolariosídeo A (36)	Antioxidante Citotóxica Agregação plaquetária Cardioprotetora Antimicrobiana Antioxidante	KIM et al., 2006 HARPUT et al., 2012 CAPASSO et al., 1993 KIM et al., 2006 SHOYAMA et al., 1986 MIYASE et al., 1991
	plantainosídeo A (37)		
	isoverbascosídeo (39)	Antioxidante Hepatoprotetora Citotóxica Imunossupressora Anti-inflamatória Antitumoral Neuroprotetora Cardioprotetora Imunomoduladora Anti-hipertensiva Anti-inflamatória	PIERONI; PACHALY, 2000 XIONG et al., 1998 PETTIT et al., 1990 SASAKI et al., 1989 GAO et al., 2017 ENCALADA et al., 2015 KOO et al., 2005 SHI et al., 2013 TANG et al., 2008 FANG et al., 2010 BERTANHA et al., 2020
	conandrosídeo (40)		

TABELA 3 - CONTINUAÇÃO

Classe	Substância	Atividade	Referência
Glicosídeos fenólicos	verbascosídeo (Acteosídeo) (41)	Antioxidante	BARDAKCI et al., 2015
		Anti-inflamatória	WAHBA et al., 2011
		Analgésica	WAHBA et al., 2011
		Antipirética	WAHBA et al., 2011
		Citotóxica	HARPUT et al., 2012
		Antimicrobiana	DIDRY et al., 1999
		Imunomoduladora	AKBAY et al., 2002
		Neuroprotetora	SHENG et al., 2002
		Hepatoprotetora	XIONG et al., 1998
		Vasorelaxante	YOSHIKAWA et al., 2006
		Analgésica	KARTBAEVA et al., 2017
		Cardioprotetora	SHI et al., 2013
		Antiasmática	LEE et al., 2011
		Anti-hipertensiva	GENG et al., 2010
		Quimiopreventiva contra o câncer	ITOIGAWA et al., 2001
Naftoquinonas	lapachenol (42)	Anti-inflamatória	BARBOSA et al., 2013
		Antinociceptiva	BARBOSA et al., 2013
		Antiproliferativa	RIVA et al., 2012
	8-metoxilapachenol (43)	Citotóxica	RIVA et al., 2012
		Inseticida	KHAMBAY et al., 2003
		Fungicida	KHAMBAY et al., 2003
	dunniol (51)	Antitumoral	DOLAN et al., 1998
		Citotóxica	SHERIDAN et al., 2011
		Fungicida	KHAMBAY et al., 2003
		Antimalária	BIAN et al., 2015
	dunniona (55)	Citotóxica	SILVA et al., 2019
	6,7-dimetoxidunniona (59)		

TABELA 3 - CONTINUAÇÃO

Classe	Substância	Atividade	Referência
Naftoquinonas	8-hidroxi-deidro-dunnionona (62)	Anti-inflamatória	SOARES et al., 2017
	α -dunnionona (65)	Antinociceptiva Citotóxica	SHERIDAN et al., 2011
	7-hidroxi- α -dunnionona (67)	Citotóxica	SHERIDAN et al., 2011
	7-hidroxi-6-metoxi- α -dunnionona (68)	Anti-inflamatória Antipirética	LOMBA et al., 2017
Sesquiterpenos	cedrol (71)	Antibacteriana	OH et al., 2011
		Sedativa	KAGAWA et al., 2003
		Antiproliferativa	LOIZZO et al., 2010
		Anti-inflamatória	WANG et al., 2019
		Larvicida	LEE et al., 1997
		Antifúngica	CHENG et al., 2012
		Ansiolítica	ZHANG et al., 2020
		Favorece o crescimento capilar	ZHANG et al., 2016
		Inseticida	GONZÁLEZ-COLOMA et al., 2002
Triterpenos	ácido oleanólico (75)	Antibacteriana	WOLSKA et al., 2010
		Antimutagênica	WOLSKA et al., 2010
		Antioxidante	WANG, et al., 2010
		Antiviral	KHWAZA et al., 2018
		Antimicrobiana	KIM et al., 2015
		Antinociceptiva	RALI et al., 2016
		Anti-inflamatória	RALI et al., 2016
		Antidiabética	CASTELLANO et al., 2013
		Antitumoral	BAKER; RADY, 2020
		Antituberculose	GU et al., 2004

TABELA 3 - CONTINUAÇÃO

Classe	Substância	Atividade	Referência		
Triterpenos	hederagenina (76)	Antitumoral	RODRÍGUEZ-HERNÁNDEZ et al., 2015		
		Anti-inflamatória	TAKAGI et al., 1980		
		Antimutagênica	LEE et al., 1999		
		Anticomplementar	OH et al., 1999		
		Antifúngica	SAHA et al., 2010		
		Antimicrobiana	ALBIERO et al., 2002		
		Antileishmania	MAJESTER-SAVORNIN et al., 1991		
		Antineurodegenerativa	WU et al., 2017		
		Antidepressiva	JIN et al., 2012		
		Anti-hipertensão	LU et al., 2015		
		Antidiabética	KIM et al., 1998		
		Antiviral	ZHENG et al., 2018		
	ácido 23-hidroxiursólico (77)	Anti-inflamatória	SHIN et al., 2004		
		Antinociceptiva	TAPONDJOU et al., 2003		
		Antitumoral	TAKAYA et al., 2009		
		Antioesogênica	NGUYEN et al., 2017		
		Antituberculosa	GU et al., 2004		
		Inibidora de acil-CoA e colesterol	KIM et al., 2005		
			ácido betulínico (78)	Citotóxica	GHEORGHEOSU et al., 2014
				Antiviral-HIV	KASHIWADA et al., 1996
				Antimalária	SÁ et al., 2009
				Anti-inflamatória	TSAL et al., 2011
				Anti-angiogênica	SHIN et al., 2011
				Imunomoduladora	YUN et al., 2003
Hepatoprotetora	SHIKOV et al., 2011				
Antifibrótica	WAN et al., 2012				
Antituberculose	GU et al., 2004				

TABELA 3 - CONTINUAÇÃO

Classe	Substância	Atividade	Referência
Esteroides	sitosterol (83)	Antimicrobiana	ERAZO et al., 2008
		Anti-inflamatória	PARK et al., 2001
		Antiangiogênica	MOON et al., 1999
		Antioxidante	LI et al., 2012
		Anti-hiperlipidêmica	JANSEN et al., 2006
		Anticâncer	AWAD et al., 2007
		Imunomoduladora	YUK et al., 2007
	estigmasterol (84)	Antibacteriana	AWOLOLA et al., 2014
		Anti-inflamatória	GARCÍA et al., 1999
		Anti-osteoartrítica	GABAY et al., 2010
		Anti-hipercolesterolemica	BATTA et al., 2006
		Antitumoral	ZHIJIE et al., 2008
Outros	etilparabeno (90) metilparabeno (91) ácido cinâmico (92)	Antioxidante	PANDA et al., 2009
		Antimutagênica	LIM et al., 2005
		Citotóxica	GÓMEZ et al., 2001
		Hipoglicêmica	PANDA et al., 2009
		Antimicrobiana	GIORDANO et al., 1999
		Antimicrobiana	GIORDANO et al., 1999
		Antioxidante	NATELLA et al., 1999
		Antimicrobiana	NARASIMHAN et al., 2004
		Antiviral	SHARMA, 2011
		Antifúngica	BISOONO et al., 2007
		Antiproliferativa	EKMEKCIOGLU et al., 1998
		Anti-inflamatória	SÁ et al., 2014
		Antidiabética	ADISAKWATTANA, 2017

2.3 AS ESPÉCIES INVESTIGADAS

Dando continuidade ao estudo químico e biológico de espécies de *Sinningia*, foram selecionadas quatro espécies para o trabalho atual: *S. gerdiana*, *S. macrostachya*, *S. mauroana* e *S. reitzii*. Uma breve descrição de cada uma será dada a seguir.

2.3.1 *Sinningia gerdiana*

FIGURA 3 - FLORES E RAÍZES DE *S. gerdiana*



FONTE: Stefanello, M. A., 2018

Sinningia gerdiana Chautems é uma erva perene, ausente de tubérculo, com caule carnudo ramificado ou rebrotando, medindo entre 30-80 cm de altura e 3-8 mm de diâmetro. Apresenta belíssimas flores brancas, com veias violetas espalhadas como uma rede no seu interior, que florescem no período de fevereiro a março (FIGURA 3). É endêmica do Brasil, e considerada rara, pois a sua área de ocorrência abrange menos de 10.000 km², sendo encontrada na região da bacia do Rio Ribeira entre os estados do Paraná e São Paulo, crescendo ao longo do rio ou nas proximidades de paredes rochosas úmidas (CHAUTEMS et al., 2010).

O nome dessa espécie foi dado em honra ao botânico Dr. Gerdt Guenter Hatschbach, fundador do Museu Botânico Municipal de Curitiba. Não foram encontrados nomes comuns ou usos medicinais para essa espécie.

As partes aéreas de *S. gerdtiana* foram previamente estudadas e revelaram a presença dos cicloexiletanoides halleridona (**9**), acetilcleroindicina B (**12**) e cleroindicina C (**13**); dos glicosídeos fenólicos sanangosídeo (**41**) e conandrosídeo (**43**); e dos esteroides sitosterol (**83**) e estigmasterol (**84**) (TABELA 2). Além disso, os extratos em acetato de etila e etanol apresentaram elevada atividade antioxidante com 1.185,0 e 4.888,6 $\mu\text{mol TE g}^{-1}$, respectivamente (AMORIM, 2017).

2.3.2 *Sinningia macrostachya*

FIGURA 4 - FLORES E TUBÉRCULO DE *S. macrostachya*



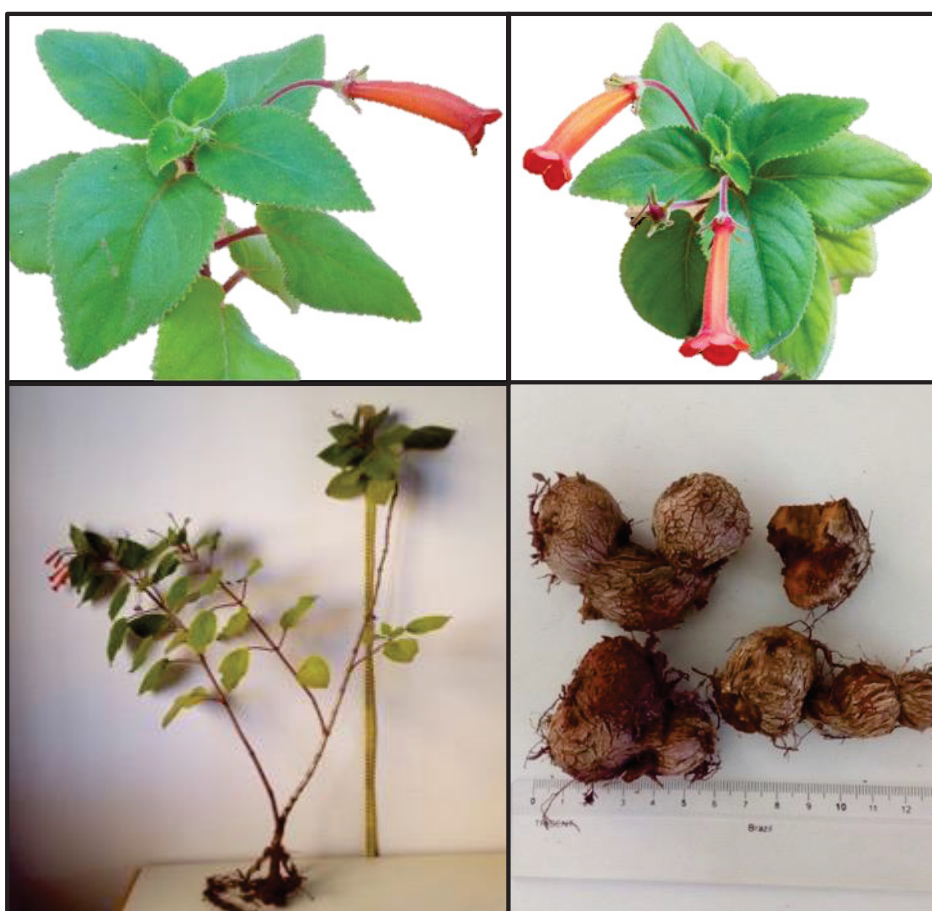
FONTE: Stefanello, M. A., 2020

S. macrostachya (Lindl.) Chautems é uma erva rupícola, com caules entre 30-100 cm, eretos, originados dos tubérculos. Este é bem desenvolvido, podendo atingir até 1m de diâmetro. Apresenta folhas opostas e flores vermelhas emparelhadas que florescem no período de setembro a dezembro (FIGURA 4). É uma espécie de ciclo anual, perdendo as partes aéreas durante o período de seca (outono/inverno). Essa espécie é encontrada no Brasil e norte do Uruguai, sendo que no Brasil apresenta grande amplitude de distribuição geográfica com uma extensão maior que 105.000 km², abrangendo os estados do Rio Grande do Sul, Santa Catarina e Paraná (FERREIRA et al., 2015; 2016).

O nome dessa espécie significa “grande haste”, segundo a etimologia: macro- (grande) + -stachy (haste). No Rio Grande do Sul é conhecida como “batata-da-pedra”, sendo usada popularmente para o tratamento de problemas renais (CEOLIN, 2009). Na literatura não há estudos químicos ou biológicos com essa espécie.

2.3.3 *Sinningia mauroana*

FIGURA 5 - FLORES E TUBÉRCULOS DE *S. mauroana*



FONTE: Stefanello, M. A., 2020

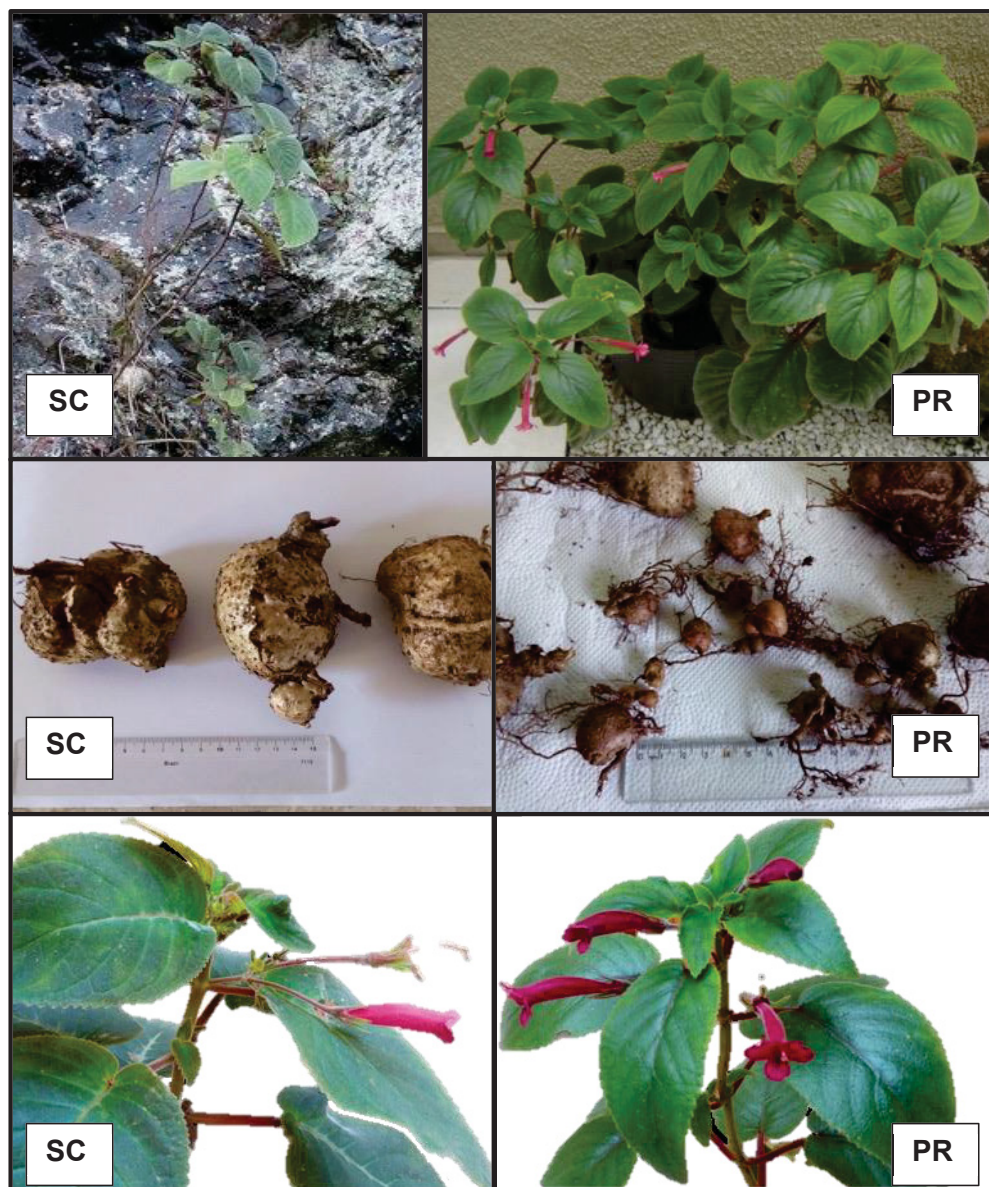
Sinningia mauroana Chautems, é um subarbusto terrestre, com caule perene de 50-230 cm, e pequenos tubérculos (2-5 cm). As folhas são opostas, medindo até 7 cm de comprimento, e apresentam uma cor verde-esmeralda, contrastando com as hastes avermelhadas. As flores, que desabrocham entre março e setembro, são vermelho-alaranjadas, dando ao conjunto uma rara beleza (FIGURA 5). Essa espécie é endêmica do Brasil, sendo encontrada nos estados do Rio de Janeiro, São

Paulo e Paraná, geralmente em áreas sombreadas e úmidas, próximas ao litoral (ARAUJO; CHAUTEMS; ROSSINI, 2020).

O nome dessa espécie foi dado por Alain Chautems em homenagem ao botânico brasileiro Mauro Peixoto que desempenha um dedicado trabalho em coletar e distribuir espécies de *Sinningia*. Não foram encontrados usos na medicina tradicional ou nome popular para essa espécie. Também não havia nenhum estudo químico ou biológico prévio.

2.3.4 *Sinningia reitzii*

FIGURA 6 – FLORES E TUBÉRCULOS DE *S. reitzii* “SC” E *S. reitzii* “PR”



FONTE: Stefanello, M. A., 2018

Sinningia reitzii (Hoehne) L. E. Skog é um subarbusto rupícola medindo até 250 cm de altura, com tubérculos e caule perene. As folhas são opostas, verde-escuras na face e com uma mancha vermelha no verso. As hastes também são vermelhas. As flores, que surgem entre os meses de janeiro a julho, são de cor vermelho-magenta (FIGURA 6). É conhecida como cachimbo no interior de Santa Catarina, mas não foram encontrados relatos de uso na medicina popular. O nome dessa espécie foi dado em homenagem ao botânico Pe. Raulino Reitz que foi curador do herbário Barbosa Rodrigues localizado em Itajaí-SC, fundador e editor da revista *Sellowia*. Pe. Raulino contribuiu por anos com informações sobre a flora de Santa Catarina (REITZ, 1959).

Essa espécie é endêmica do Brasil, ocorrendo nos estados do Paraná, Santa Catarina e São Paulo (ARAUJO; CHAUTEMS, 2020; HINOSHITA, 2017). A sua distribuição geográfica é descontínua, havendo duas populações isoladas bem definidas: uma ao longo do paralelo 26° S, no estado de Santa Catarina, denominada aqui *S. reitzii* “SC”, e outra população em torno do paralelo 23° S, abrangendo o estado de São Paulo e parte do estado do Paraná, que será chamada de *S. reitzii* “PR” (FERREIRA et al., 2016). A causa para essa separação não é bem conhecida, mas de acordo com Chautems (2003), há diferenças morfológicas entre as plantas das duas populações. *S. reitzii* “SC” apresenta caule ereto, que pode atingir até 2,5 m, sem ramificações ou pouco ramificado, surgindo de um único tubérculo. As flores desabrocham em pseudo-cimeira, isto é, a haste que sai da axila se divide, dando origem a três ou mais flores. Por outro lado, *S. reitzii* “PR” é de menor porte (30 - 120 cm), com caule bastante ramificado, e presença de numerosos tubérculos conectados por estolões que se aprofundam na terra (hipógeos). As flores surgem em hastes individuais a partir das axilas (FIGURA 6).

Já foi realizado o estudo fitoquímico com os tubérculos e as partes aéreas de *S. reitzii* “PR”, que revelou a presença de diversas naftoquinonas prenilhadas nos tubérculos (52, 54, 56, 57, 59-64, 67, 70). Duas naftoquinonas (52, 54) também foram isoladas das partes aéreas, juntamente com jacaranona (15), 4-hidroxifenilacetato de metila (25) e loureirin B (32). A naftoquinona 8-hidroxideiidrodunniona (62) apresentou atividades anti-inflamatória e antinociceptiva, enquanto que 6,7-dimetoxidunniona (59) mostrou atividade citotóxica (TABELAS 2 e 3) (SOARES et al., 2017; SILVA et al., 2019). O presente trabalho trata do estudo fitoquímico dos tubérculos de *S. reitzii* “SC”.

2.4 ATIVIDADES BIOLÓGICAS REALIZADAS

2.4.1 Atividade Antimicrobiana

O excessivo consumo de antibióticos tem como consequência a resistência microbiana, levando a sérios problemas de saúde pública. A resistência de uma bactéria é avaliada quando ela é capaz de crescer *in vitro* com o fármaco na concentração que deveria inibir esse crescimento (concentração inibitória mínima). Essa resistência pode ser natural, quando os genes da bactéria codificam enzimas capazes de inativar o mecanismo de ação do fármaco, ou adquirida, através da aquisição de fatores genéticos ou mutação de genes de defesa (TAVARES, 2006). Devido a isso, as companhias farmacêuticas têm dado destaque para a busca por novas substâncias antimicrobianas. Nesse aspecto entra a investigação das plantas, que com a capacidade de produzir uma variedade de constituintes químicos, tornam-se promissoras para a descoberta de novos agentes antimicrobianos.

O mecanismo de ação de antimicrobianos considera alguns fatores como reação com a membrana celular, aumentando a sua permeabilidade, ou inativação de enzimas essenciais, ou ainda a destruição funcional do material genético (DAVIDSON, 1993).

A escolha de microrganismos potencialmente patogênicos, suscetíveis a atacar seus hospedeiros é prioridade para os testes de atividade *in vitro*. As bactérias usadas são classificadas de acordo com a afinidade da sua parede celular frente a determinados corantes, portanto divididas em Gram-positivas e Gram-negativas. Geralmente os ensaios envolvem duas ou mais bactérias de cada grupo, além de fungos.

As bactérias do gênero *Staphylococcus* causam um grande espectro de doenças e são comumente utilizadas em testes antimicrobianos como Gram-positivas. A espécie *Staphylococcus aureus* faz parte da microbiota normal de humanos, principalmente da pele e mucosas, tornando-se patogênico com a diminuição da imunidade ou quebra da barreira cutânea (TORTORA et al., 2005). Outra espécie bastante utilizada do gênero é a *Staphylococcus epidermidis* que também faz parte da microbiota normal epitelial (SILVA, 1999).

Escherichia coli é o patógeno mais comum do gênero *Escherichia*, uma bactéria Gram-negativa que está presente no intestino de humanos e animais,

podendo estar associada à uma variedade de doenças e infecções, incluindo infecção das vias urinárias, meningite e gastroenterite (BAUM et al., 2005; MURRAY et al., 2006).

Pseudomonas aeruginosa também é do grupo de bactérias Gram-negativas, porém raramente faz parte da microbiota normal, com exceção de pacientes hospitalizados ou imunocomprometidos, podendo estar presente em superfícies e ambiente. Esse patógeno está associado a uma alta taxa de morbidade e mortalidade (MCGOWAN, 2006). Pode infectar queimaduras, feridas e também o trato urinário (TORTORA et al., 2005).

O gênero *Candida* é formado por cerca de 200 espécies que habitam diversos nichos corporais, como a cavidade bucal, as dobras da pele, etc. A espécie de maior relevância é *Candida albicans*, um fungo isolado das superfícies mucosas de indivíduos normais, que é bem adaptado ao corpo humano, podendo colonizá-lo sem causar sinais de doença (colonização assintomática). No entanto, em pacientes imunocomprometidos esse fungo pode ser perigoso. Um exemplo de infecção por *Candida albicans* é a chamada candidíase, comum em mulheres saudáveis em idade reprodutiva (VERONESI et al., 2010).

A avaliação da atividade antimicrobiana *in vitro* é obtida através da determinação da menor quantidade da substância capaz de inibir o crescimento do microrganismo testado. Em geral, para determinar essa concentração inibitória mínima (CIM) o experimento é repetido duas ou três vezes, e o valor determinado em $\mu\text{g mL}^{-1}$. Controles negativos e positivos também são utilizados. Um valor de CIM abaixo de $100 \mu\text{g mL}^{-1}$ indica uma boa atividade antimicrobiana; entre $100\text{-}500 \mu\text{g mL}^{-1}$, uma atividade moderada; entre $500\text{-}1000 \mu\text{g mL}^{-1}$, a atividade é considerada fraca, e acima de $1000 \mu\text{g mL}^{-1}$ a amostra testada é inativa (SANTOS et al., 2018). Os métodos frequentemente utilizados são de difusão em disco, diluição em ágar, microdiluição e macrodiluição (OSTROSKY et al., 2008). Aqui foi usado o método de microdiluição (MOSMANN, 1983).

2.4.2 Atividade Antioxidante

Antioxidantes são substâncias que retardam, impedem ou removem o dano oxidativo de uma molécula-alvo (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 1998). Um dos

causadores das reações de oxidação em sistemas biológicos são os radicais livres, espécies altamente reativas, produzidos por processos biológicos normais ou por fatores exógenos (ACHKAR et al., 2013).

O excesso de radicais livres no organismo, gerado pelo desequilíbrio entre moléculas oxidantes e antioxidantes, causa o chamado estresse oxidativo, que por sua vez, está associado ao desenvolvimento de diversas doenças degenerativas ou relacionado ao envelhecimento, e doenças crônicas como diabetes e câncer (DAL; MUMPER, 2010; HUNYADI, 2019).

As substâncias encontradas em produtos naturais que possuem atividade antioxidante são geralmente os carotenoides, taninos, flavonoides e demais compostos fenólicos.

O efeito antioxidante está intimamente relacionado à estrutura da substância ativa. As substâncias fenólicas destacam-se por apresentar potente atividade antioxidante. Esse potencial depende não só do número e posição dos grupos hidroxilas como também de efeitos estéricos e eletrônicos, e da possibilidade de formação de ligações de hidrogênio. Em compostos fenólicos a substituição nas posições *orto* ou *para* aumenta a densidade eletrônica no grupo hidroxila diminuindo a energia da ligação oxigênio-hidrogênio, e consequentemente aumentando a reatividade para radicais (GULCIN, 2020).

Em ensaios antioxidantes vários aspectos devem ser considerados, como estrutura do radical, substrato oxidativo e mecanismo de ação. Há vários ensaios padronizados para o teste de atividade antioxidante *in vitro*. Neste trabalho foi utilizado o método ORAC-FL.

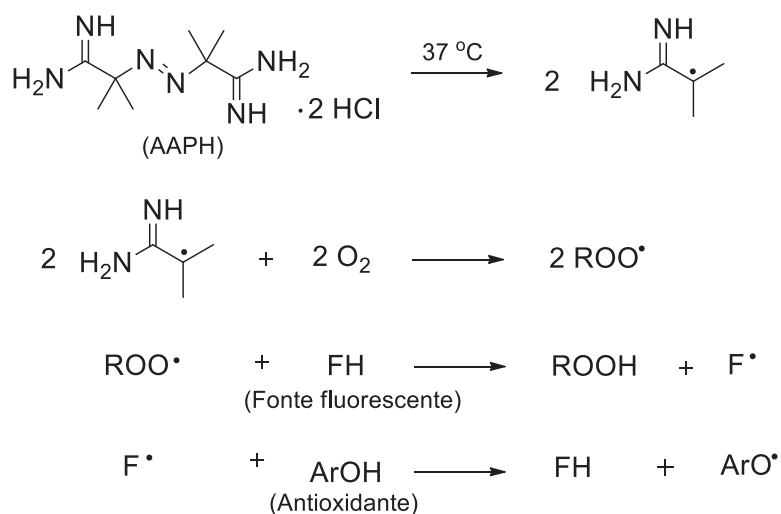
O método ORAC (Oxygen Radical Absorbance Capacity) é um ensaio que consistia inicialmente em medir a diminuição da fluorescência da proteína β -flicoeritrina em consequência da perda de sua conformação ao sofrer dano oxidativo pelo radical peroxila. Devido às inúmeras desvantagens, a proteína foi substituída por outras fontes de fluorescência. A fluoresceína é geralmente usada, pois segundo OU et al., (2001), além de mostrar uma excelente fotoestabilidade, não interage com as substâncias antioxidantes.

Nesse ensaio utiliza-se o AAPH [diidrocloreto de 2,2'-azobis (2-amidinopropano)] como fonte de radicais, que são gerados após decomposição térmica. Em presença de oxigênio, o radical peroxila gerado reage com uma sonda fluorescente para a formação de um produto não fluorescente (FIGURA 7). A

avaliação da atividade antioxidante de uma amostra se baseia na diminuição da fluorescência, ou seja, a espécie antioxidante adicionada reage no decorrer do tempo com os radicais, inibindo o decaimento da fluorescência, sendo essa inibição proporcional à atividade antioxidante. Portanto, esse é um método cinético, no qual é possível calcular a área sob a curva de decaimento da fluorescência da amostra em relação ao tempo (ALVES; DAVID, 2010; LITESCU et al., 2014).

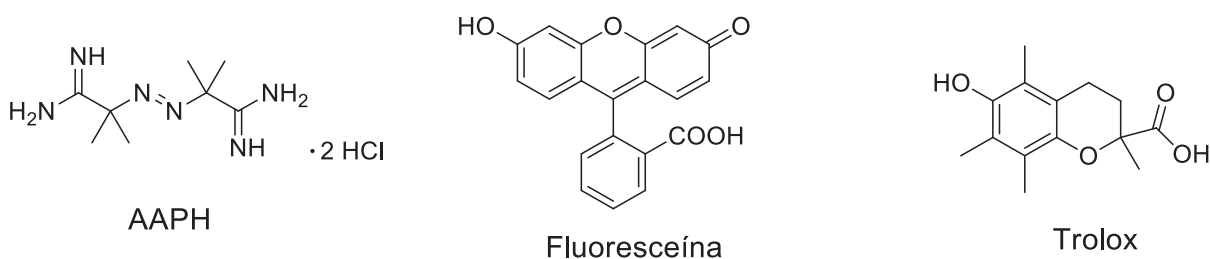
Em ORAC usa-se Trolox (ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico) em concentrações conhecidas, gerando uma curva padrão, assim, os resultados são expressos em unidade de ORAC ou equivalente de Trolox (TE), que é análogo a quantidade em micromols de Trolox que produz a mesma atividade que 1 μg da substância testada (ALVES; DAVID, 2010). A amostra é considerada antioxidante quando apresenta $\text{ORAC} \geq 800 \mu\text{mol g}^{-1}$.

FIGURA 7 - PRINCÍPIO DO MÉTODO ORAC



FONTE: adaptado de LITESCU et al., 2014

FIGURA 8 - ESTRUTURA DO AAPH, FLUORESCÉINA E TROLOX



2.4.3 Atividade Citotóxica

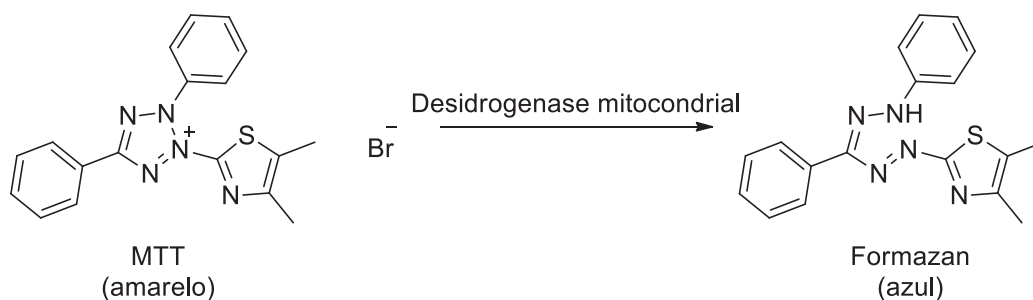
O câncer é considerado um conjunto de doenças que se caracteriza pelo desenvolvimento desordenado e proliferativo de células no organismo. Tais células são capazes de invadir tecidos adjacentes de maneira agressiva e descontrolada e migrar para outros órgãos. Com a progressão da doença surgem outras características que contribuem para o crescimento maligno, fazendo com que o câncer seja uma das principais causas de morte no mundo (INCA, 2020). São reportados diversos tipos de câncer que se classificam de acordo com o tecido no qual a célula tumoral se originou.

Para o tratamento de câncer as terapias mais utilizadas são cirurgia, radioterapia e quimioterapia. Na quimioterapia são utilizadas substâncias isoladas ou em combinação, devido à incidência de resistência aos fármacos empregados. Os quimioterápicos clássicos foram encontrados a partir da triagem de produtos sintéticos e naturais em modelos de tumores murinos, sendo exemplos deles os agentes alquilantes de DNA como a cisplatina, agentes antimetabólitos como a citarabina e os produtos naturais como os taxanos e alcaloides da vinca (CHABNER et al., 2012). Contudo, existe uma grande contribuição de efeitos adversos aliados à alta toxicidade apresentada pelos agentes antitumorais, pois normalmente atuam de forma não específica, danificando tanto células tumorais como normais. Com essa problemática, há uma busca incessante por substâncias ativas de baixa toxicidade capazes de eliminar as células tumorais.

Entre os ensaios de atividade citotóxica de substâncias, o método MTT é um dos mais empregados devido a sua sensibilidade. Foi desenvolvido por Mosmann (1983) com o intuito de avaliar a proliferação e sobrevivência celular. É um ensaio colorimétrico quantitativo *in vitro* baseado na capacidade da enzima do ciclo de Krebs, chamada succinato desidrogenase, em reduzir o sal brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio (MTT), de cor amarela e hidrossolúvel, formando cristais de formazan, que apresentam cor azul e são insolúveis em água (FIGURA 9). O método fornece informações sobre a viabilidade e o estado metabólico da célula. A enzima é ativa em mitocôndrias de células viáveis, portando, a atividade metabólica e viabilidade da célula são diretamente proporcionais à quantidade de MTT reduzido. O parâmetro de avaliação é o estabelecimento da IC₅₀, que é a concentração necessária para inibir 50% da viabilidade celular. Para

extratos, consideram-se ativos aqueles que apresentam $IC_{50} \leq 100 \mu\text{g mL}^{-1}$ (SKEHAN et al., 1990).

FIGURA 9 - REAÇÃO DE REDUÇÃO DO MTT EM FORMAZAN



3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 PROCEDIMENTOS GERAIS

3.1.1 Cromatografia em coluna cromatográfica aberta (CC)

Nas separações por cromatografia em coluna cromatográfica aberta (CC) foi utilizado gel de sílica 60 (art. 7734 da Merck ou similar) ou Sephadex LH-20 (Sigma-Aldrich) como fase estacionária. Para o recheio da coluna usou-se uma proporção de vinte vezes a massa da amostra a ser purificada. Como fases móveis foram utilizados solventes puros (metanol para coluna em Sephadex LH-20), ou sistemas de solventes. Os reagentes e solventes utilizados neste trabalho foram obtidos comercialmente em grau analítico das marcas Synth ou Vetec. Todas as misturas de solventes foram preparadas v/v. As frações recolhidas das colunas cromatográficas foram agrupadas por similaridade após análise por CCDA.

3.1.2 Cromatografia em Camada Delgada Analítica (CCDA) e Preparativa (CCDP)

Para as análises por cromatografia em camada delgada analítica (CCDA) foram utilizadas placas comerciais, recobertas com gel de sílica na espessura de 0,25 mm (Macherey-Nagel ou similar). As separações por cromatografia em camada delgada preparativa (CCDP) foram realizadas em placas preparadas manualmente

em laboratório. Para isso, uma suspensão de gel de sílica 60 PF₂₅₄ (art. 7747 da Merck ou similar) em água destilada, na proporção de 15 g de sílica para 30 mL de água, foi espalhada sobre placas de vidro (20 x 20 cm), usando um espalhador que forneceu a espessura de 1,00 mm da fase estacionária. As placas foram secadas inicialmente em temperatura ambiente, e depois ativadas em estufa (110°C por 1 hora). Após esse tempo foram conservadas em estufa a 40°C. A revelação das placas foi através de radiação UV (254 e 365 nm). Na CCDA também foi utilizado como revelador aspersão com uma solução a 5% de H₂SO₄ em etanol (v/v) seguida de aquecimento. Para a CCDP, as bandas, reveladas com luz UV, são marcadas, e em seguida raspadas e colocadas em frascos separadamente. As amostras com sílica são extraídas com solventes e em seguida filtradas. Para eliminação do solvente utiliza-se evaporador rotatório.

3.1.3 Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE)

As análises por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) foram realizadas no equipamento HPLC Waters composto por bomba quaternária, injetor automático, detector UV-vis PDA 2998 e acoplado ao sistema de aquisição Empower software. Foram utilizadas colunas de fase reversa (C₁₈, tamanho de partícula 5 µm), analítica (Macherey-Nagel, 4,6 x 250 mm) e/ou semipreparativa (10 x 250 mm). As fases móveis foram acetonitrila e metanol grau HPLC, filtradas em membranas de náilon (0,45 µm) (Millipore), e água ultrapura (Milli-Q). Os solventes foram degaseificados por 30 min em um banho de ultrassom. As amostras, solubilizadas em metanol ou acetonitrila, foram filtradas em filtro Millex HV de PVDF (0,45 µm) da Millipore (Cork, Ireland). A detecção dos compostos foi realizada em diferentes comprimentos de onda, variando de 215 a 400 nm. As substâncias puras foram coletadas manualmente. Foram utilizados os métodos cromatográficos isocráticos mostrados na tabela 4 para a purificação dos metabólitos secundários.

TABELA 4 - MÉTODOS ISOCRÁTICOS USADOS PARA PURIFICAÇÃO DOS METABÓLITOS ESPECIALIZADOS

Método	Tempo (min)	Vazão (mL min ⁻¹)	H ₂ O % (v/v)	ACN % (v/v)	MeOH % (v/v)
1	20	2,8	60	40	-
2	22	2,8	40	60	-
3	20	2,8	50	50	-
4	10	2,8	20	80	-
5	17	2,8	30	70	-
6	20	2,5	70	30	-
7	18	2,0	10	90	-
8	12	1,5	50	-	50
9	25	2,5	60	-	40

3.1.4 Rotação Específica

As medidas de rotação óptica específica foram realizadas em polarímetro JASCO P-2000 POLARIMETER com lâmpada de sódio (589 nm) e clorofórmio ou metanol como solvente, à temperatura de 20°C, com uma cela de 1,0 cm de caminho óptico. As medidas foram feitas em triplicata.

3.1.5 Teoria do Funcional da Densidade (DFT)

As geometrias moleculares foram pré-otimizadas utilizando o método semi-empírico (parametrização PM7) disponível no pacote de programas MOPAC2016 até que a norma do gradiente fosse inferior a 0,05. Em seguida as geometrias foram otimizadas utilizando a Teoria do Funcional da Densidade (DFT), empregando o funcional híbrido B3LYP (BECKE, 1993), função de base com potencial efetivo de caroço de Los Alamos (HAY; WADT, 1985). Os espectros vibracionais foram calculados para que fosse certificado que as geometrias moleculares obtidas não se tratavam de estados de transição, pois a presença de vibrações com frequências negativas indica que a estrutura de maior estabilidade não foi obtida, para isso foi utilizado o pacote GAUSSIAN 09. Os cálculos de polarizabilidade foram realizados empregando o software GAUSSIAN 09 seguindo a metodologia descrita por Pedersen e Hansen (1995), incluindo o efeito da presença de solvente.

3.1.6 Dicroísmo Circular (DC)

As análises de dicroísmo circular foram realizadas no espectrômetro JASCO J-815 localizado no Departamento de Bioquímica da UFPR, as amostras foram solubilizadas em clorofórmio, as medidas foram realizadas em triplicata.

3.1.7 Espectroscopia no Infravermelho (FTIR)

Os espectros na região do infravermelho foram obtidos no espectrofotômetro FTIR Bruker Vertex 70/70v[®] em modo de transmitância, em faixa de 4000-500 cm⁻¹, resolução de 2 cm⁻¹ e 256 ciclos de acumulação. As amostras foram analisadas em pastilhas de KBr. Os espectros foram gerados pelo software OriginPro.

3.1.8 Espectrofotometria no Ultravioleta (UV-vis)

As medidas de absorbância na região do ultravioleta/visível foram realizadas no espectrofotômetro Shimadzu UV 2401PC, utilizando cubetas de quartzo de 1,0 cm de caminho óptico e faixa de varredura de 200 a 800 nm. Como solvente foi usado clorofórmio ou metanol grau espectroscópico. Os espectros foram gerados pelo software OriginPro.

3.1.9 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Para a identificação das substâncias isoladas, foi utilizada principalmente a técnica de Ressonância Magnética Nuclear. Os espectros foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX-200, Avance II 400 e/ou Avance III 600, operando a 4,7, 9,4 e 14,1 Tesla respectivamente. Foram observados os núcleos de ¹H a 200, 400,13 ou 600,13 MHz e de ¹³C a 50, 100,13 e 150,13 MHz, usando-se técnicas unidimensionais (¹H, ¹³C{¹H}) e bidimensionais de correlação direta ¹H-¹³C (HSQC) e correlação a longa distância ¹H-¹³C (HMBC). Como solventes foram utilizados clorofórmio e/ou metanol deuterados, todos contendo TMS como referência interna, e com ajuste da homogeneidade do campo magnético. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em ppm e as constantes de acoplamento (J) em Hertz. Foi utilizado o software TopSpin 4.0.8 (Bruker BioSpin Inc.) para processamento dos

espectros. Os dados obtidos foram comparados com aqueles publicados na literatura.

3.1.10 Espectrometria de Massas de Alta Resolução (EM-AR)

Os espectros de massas foram obtidos apenas para as substâncias inéditas na literatura. Utilizando o equipamento Q-TOF, Bruker, Impact II, com infusão direta, e ionização por eletrospray-ESI no modo positivo. O processamento dos dados foi através do software Data Analysis 4.3. Alguns espectros foram obtidos no Complexo de Centrais de Apoio à pesquisa da Universidade Estadual de Maringá (COMCAP – UEM) sob supervisão da professora Dra. Maria Helena Sarragiotto, enquanto outros foram conduzidos pela Dra. Flávia Lada Degaut Pontes, técnica do laboratório de Cromatografia e Espectrometria de Massas do Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular da Universidade Federal do Paraná.

3.2 MATERIAIS VEGETAIS

As espécies estudadas neste trabalho tiveram o seu acesso registrado no Sistema de Gestão do Patrimônio Genético (SISGEN) sob o número AF5C97. Todas estão sendo mantidas em cultivo, em Curitiba, PR.

3.2.1 *Sinningia gerdtiana* Chautems

Exemplares de *S. gerdtiana* foram coletados em Barra do Turvo, SP, em fevereiro de 2004. A planta foi identificada por Clarice B. Poliquesi, do Museu Botânico Municipal de Curitiba, que depositou uma exsicata (MBM 296.531) no herbário do referido museu. Desde a coleta as plantas foram mantidas em cultivo em Curitiba, PR. As raízes foram coletadas desses exemplares cultivados em maio/2018.

3.2.2 *Sinningia macrostachya* (Lindl.) Chautems

Tubérculos de *S. macrostachya* foram coletados em Itaara, RS, em fev/2014, e cultivados em Curitiba, PR, desde então. Após a primeira floração, a identificação

da planta foi confirmada pelo Dr. Alain Chautems (Jardim Botânico de Genebra, Suíça), e uma exsicata foi depositada no herbário da Universidade Federal do Paraná (UPCB 93137). Para o estudo fitoquímico, os tubérculos foram coletados em jun/2015 (1ª coleta) e fev/2020 (2ª coleta).

3.2.3 *Sinningia mauroana* Chautems

Galhos de *S. mauroana* foram cortados de uma população natural em Antonina, PR (25°, 25', 44" S, 48°, 42', 43" O), em março/2013, pela bióloga Clarice Bolfe Poliquesi, que depositou uma exsicata no Herbário do Museu Botânico Municipal de Curitiba (MBM 391.575). Os galhos foram plantados em vasos e cultivados em Curitiba, PR. Deste material cultivado foram coletadas as partes aéreas (março/2015) e os tubérculos (abril/2018) utilizados no presente estudo.

3.2.4 *Sinningia reitzii* (Hoehne) L. E. Skog

Os exemplares de *S. reitzii* "SC" foram coletados em Corupá, SC em novembro/2018. A planta foi identificada pelo especialista Mauro Peixoto (Instituto Plantarum, Nova Odessa, SP), e uma exsicata foi depositada no herbário da Universidade Federal do Paraná (UPCB 93050). Uma parte dos tubérculos foi separada para o estudo fitoquímico, enquanto as demais plantas foram mantidas em cultivo em Curitiba, PR.

3.3 PREPARAÇÃO DOS EXTRATOS

Os materiais vegetais coletados das quatro espécies foram secados em estufa a 40 °C, separadamente, por aproximadamente uma semana, e então triturados. A extração foi realizada a temperatura ambiente com diferentes solventes usando-se a proporção de 300 mL de solvente para cada 100 g de massa seca. Cada solvente foi trocado três vezes, em intervalos de 24 h. As soluções obtidas de mesmo solvente/parte da planta foram reunidas, e o solvente evaporado em evaporador rotativo, fornecendo os respectivos extratos (TABELA 5). Cerca de 20 mg de cada extrato foi reservada para ensaios biológicos.

TABELA 5 - EXTRATOS DAS ESPÉCIES TRABALHADAS

Espécie	Parte da planta	Massa seca (g)	Extrato	Código	Massa total (g)
<i>S. gerdiana</i>	Raízes	20,3	hexano	SGRH	0,13
			AcOEt	SGRA	0,25
			EtOH	SGRE	0,42
<i>S. macrostachya</i> 1ª coleta	Tubérculos	44,0	hexano	STH	0,16
			CH ₂ Cl ₂	STD	0,33
			AcOEt	STA	0,14
			EtOH	STE	0,49
<i>S. macrostachya</i> 2ª coleta	Tubérculos	72,3	CH ₂ Cl ₂	TCD	0,87
			AcOEt	TCA	0,18
			EtOH	TCE	0,53
<i>S. mauroana</i>	Tubérculos	44,7	hexano	MAH	0,28
			AcOEt	MAA	1,43
			EtOH	MAE	1,93
	Partes aéreas	327,1	hexano	SMH	1,38
			AcOEt	SMA	1,77
			EtOH	SME	4,43
<i>S. reitzii</i> "SC"	Tubérculos	53,1	CH ₂ Cl ₂	RSCD	0,34
			EtOH	RSCE	0,92

3.4 ISOLAMENTO DOS METABÓLITOS SECUNDÁRIOS

3.4.1 *Sinningia gerdiana*

3.4.1.1 Fracionamento cromatográfico das raízes de *S. gerdiana*

Do extrato em hexano (SGRH, 0,13 g) foram retirados 34,6 mg que foram purificados por CCDP eluída em mistura de hexano (hex):AcOEt (8:2), resultando no isolamento de **SN1** (2,8mg).

O extrato em acetato (SGRA, 0,23 g) foi fracionado através de coluna cromatográfica aberta (CC, gel de sílica) eluída em misturas de CH₂Cl₂:AcOEt (1:1; 3:7), seguida de AcOEt puro, e por fim MeOH puro. Foram recolhidas 19 frações de 30 mL que após comparação por CCDA foram reunidas em 7. Das frações reunidas apenas SGRA2 (98,7 mg) mostrou conter substâncias de interesse, e foi submetida à CC (gel de sílica), eluída em mistura de Éter de petróleo (EP) e AcOEt (6:4) seguida de AcOEt puro, rendendo 14 subfrações que após comparação por CCDA foram reunidas em 7 (TABELA 6, ESQUEMA 1).

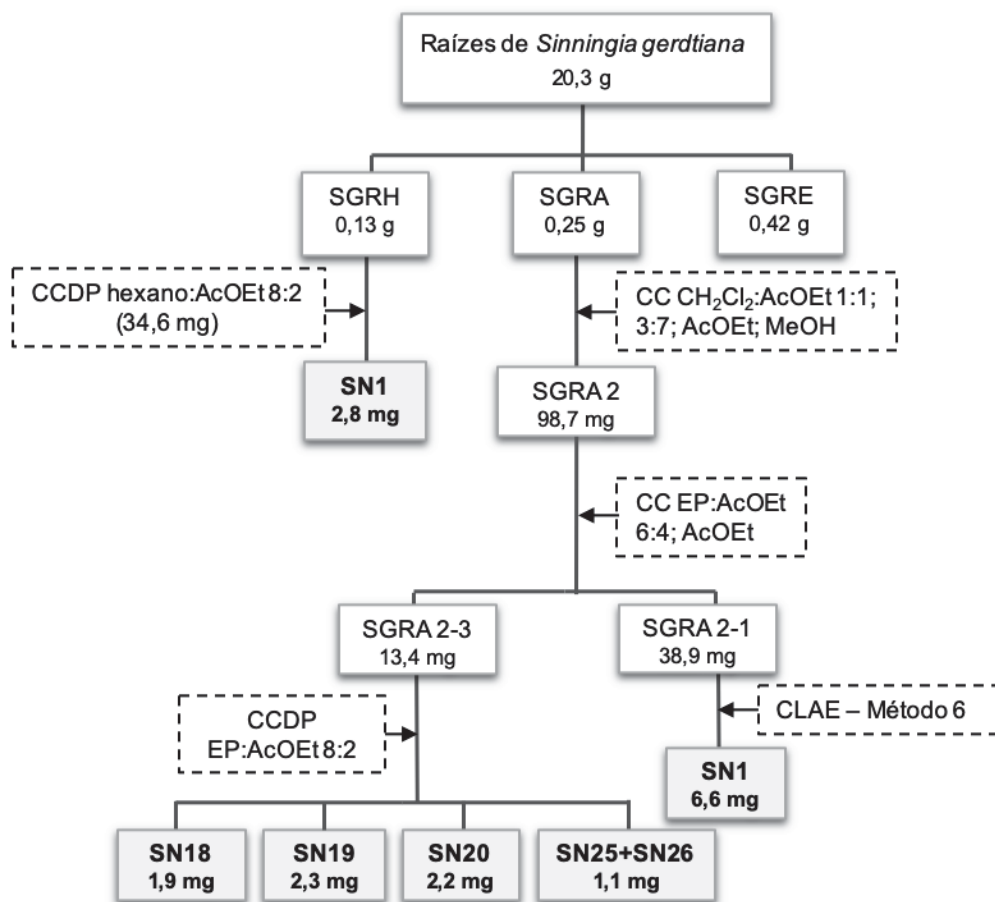
A subfração SGRA 2-1 (38,9 mg) foi purificada por CLAE (método 6, p. 61) resultando na substância **SN1** (6,6 mg; t_R = 10,85 min).

A subfração SGRA 2-3 foi purificada por CCDP eluída em EP:AcOEt (8:2), resultando em **SN18** (1,9 mg), **SN19** (2,3 mg), **SN20** (2,2 mg) e **SN25+SN26** (1,1 mg)

TABELA 6 - FRACIONAMENTO CROMATOGRÁFICO DA FRAÇÃO SGRA2

Subfração	Código	Solvente	Massa (mg)	Substância isolada/identificada
1-2	SGRA 2-1	EP:AcOEt 6:4	38,9	SN1
3-4	SGRA 2-3	EP:AcOEt 6:4	13,4	SN18; SN19; SN20; SN25+SN26
5	SGRA 2-5	EP:AcOEt 6:4	9,1	-
6-10	SGRA 2-6	EP:AcOEt 6:4	6,4	-
11	SGRA 2-11	AcOEt puro	2,1	-
12	SGRA 2-12	AcOEt puro	17,0	-
13-14	SGRA 2-13	AcOEt puro	7,0	-

ESQUEMA 1 - FLUXOGRAMA DO FRACIONAMENTO DOS EXTRATOS DE *S. gerdiana*



3.4.2 *S. macrostachya*

3.4.2.1 Fracionamento cromatográfico dos tubérculos – 1ª coleta

O extrato em hexano (STH, 0,13 g) foi analisado por RMN de ^1H , revelando a presença de substâncias alifáticas de cadeia longa e da mistura de **SN25 + SN26**.

O extrato em diclorometano (STD, 0,31 g) foi fracionado através de CC (gel de sílica), eluída com misturas de hexano e AcOEt (7:3; 6:4; 4:6; 2:8), finalizando com AcOEt puro. Foram recolhidas 23 frações que após análise por CCDA foram reunidas em 9 frações (TABELA 7, ESQUEMA 2). Destas, a fração STD 3 (10,0 mg) foi purificada por CCDP (hex:AcOEt 6:4) resultando na mistura **SN25+SN26** (3,2 mg). A fração STD 4 (20,1 mg) foi purificada por CCDP eluída primeiro com hex:Me₂CO (8:2), e em seguida com CH₂Cl₂ puro, resultando na substância **SN20** (10,0 mg). A fração STD 5 (60,2 mg) foi identificada como sendo a substância **SN20**.

TABELA 7 - FRACIONAMENTO CROMATOGRÁFICO DO EXTRATO EM DICLOROMETANO DE *S. macrostachya*

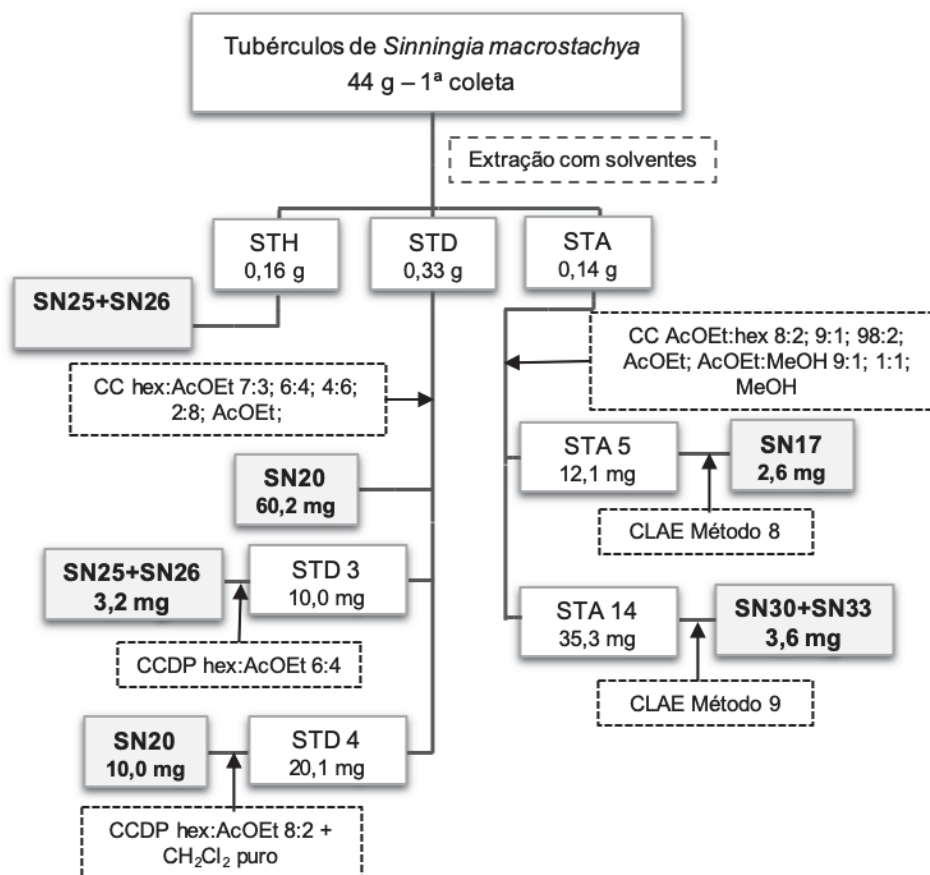
Fração	Código	Solvente	Massa (mg)	Substância isolada/identificada
1-2	STD 1	hex:AcOEt 7:3	21,3	-
3	STD 3	hex:AcOEt 7:3	10,0	SN25+SN26
4	STD 4	hex:AcOEt 7:3	20,1	SN20
5-6	STD 5	hex:AcOEt 6:4	60,2	SN20
7-11	STD 7	hex:AcOEt 6:4	22,8	-
12-17	STD 12	hex:AcOEt 6:4	17,6	-
18-19	STD 18	hex:AcOEt 4:6	14,7	-
20-21	STD 20	hex:AcOEt 2:8	31,0	-
22-23	STD 22	AcOEt puro	18,5	-

O extrato em acetato (STA, 0,14 g) foi fracionado através de CC (gel de sílica) eluída em AcOEt:hex (8:2; 9:1; 98:2), AcOEt puro, AcOEt:MeOH (9:1; 1:1) e finalizada com MeOH puro (TABELA 8). Foram recolhidas 24 frações que após comparação por CCDA foram reunidas em 8. Destas, a fração STA 5 (12,1 mg) foi purificada por CLAE (método 8, p. 61) com volume de injeção de 50 μL (20 vezes) resultando em **SN17** (2,6 mg, t_R = 10,6 min). A fração STA 14 (35,3 mg) também foi purificada por CLAE (método 9, p. 61) com volume de injeção de 100 μL , (15 vezes) resultando na mistura **SN30 + SN33** (3,6 mg, t_R = 10,78 min).

TABELA 8 - FRACIONAMENTO CROMATOGRÁFICO DO EXTRATO EM ACETATO DE *S. macrostachya*

Fração	Código	Solvente	Massa (mg)	Substância isolada/identificada
1-2	STA 1	AcOEt:hex 8:2	25,5	-
3-4	STA 3	AcOEt:hex 8:2	15,5	-
5-7	STA 5	AcOEt:hex 8:2	12,1	SN17
8-11	STA 8	AcOEt:hex 8:2; 9:1	15,0	-
12-13	STA 12	AcOEt:hex 98:2	6,7	-
14-17	STA 14	AcOEt	35,3	SN30+SN33
18-20	STA 18	AcOEt:MeOH 9:1; 1:1	23,5	-
21-24	STA 21	MeOH	25,3	-

ESQUEMA 2 - FLUXOGRAMA DE FRACIONAMENTO DOS EXTRATOS DE *S. macrostachya* 1ª COLETA



3.4.2.2 Fracionamento cromatográfico dos tubérculos – 2ª coleta

O extrato em diclorometano (TCD, 0,87 g) foi fracionado por meio de CC (gel de sílica) eluída em CH_2Cl_2 puro, seguida de misturas de $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{Me}_2\text{CO}$ (8:2; 7:3) e Me_2CO puro. Foram recolhidas 27 frações, as quais após comparação por CCDA, foram reunidas em 12 frações (TABELA 9, ESQUEMA 3, p.70).

A fração TCD 4 (24,5 mg) foi purificada por CLAE (método 7, TABELA 4, p. 61) com volume de injeção de 200 μL (16 vezes), resultando no isolamento da substância **SN37** (1,5 mg; t_R = 10,5 min).

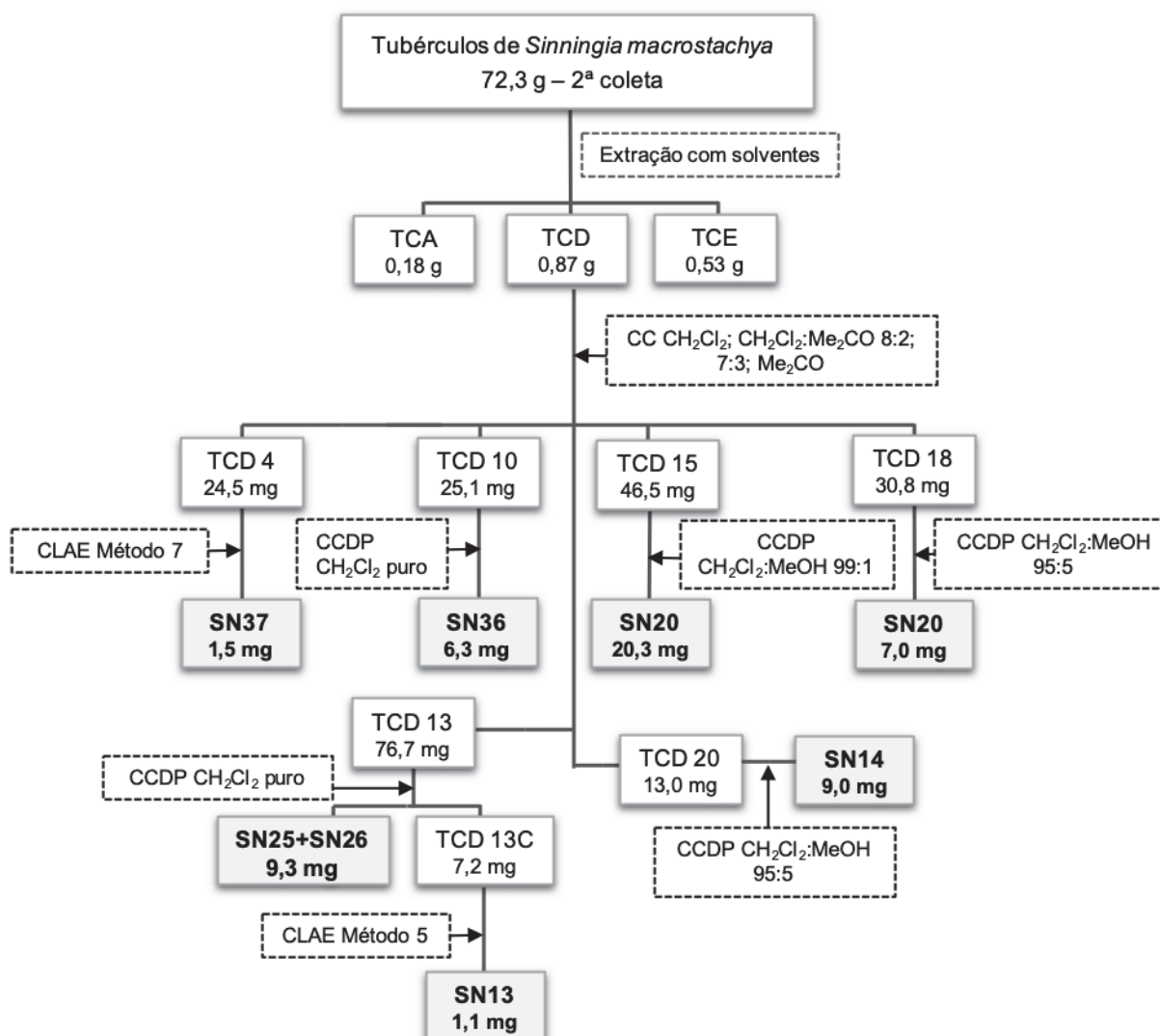
TCD 10 (25,1 mg) foi purificada por CCDP (CH_2Cl_2 puro) resultando na substância **SN36** (6,3 mg). A fração TCD 13 (76,7 mg) foi purificada por CCDP eluída em CH_2Cl_2 puro resultando na mistura **SN25 + SN26** (9,3 mg) e na subfração TCD 13 C (7,2 mg) que foi purificada por CLAE (método 5, p. 61) com volume de injeção de 100 μL (10 vezes), resultando em **SN13** (1,1 mg; t_R = 12,4 min).

TCD 15 (46,5 mg) foi purificada por CCDP ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 99:1), resultando no isolamento da substância **SN20** (20,3 mg), que também foi isolada (7,0 mg) em TCD 18 (30,8 mg) através de CCDP ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 95:5). Já a fração TCD 20 (13,0 mg) foi purificada por CCDP eluída em $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ (95:5) resultando na substância **SN14** (9,0 mg).

TABELA 9 - FRACIONAMENTO CROMATOGRÁFICO DO EXTRATO EM DICLOROMETANO DE *S. macrostachya* 2ª COLETA

Fração	Código	Solvente	Massa (mg)	Substância isolada/identificada
1-3	TCD 1	CH_2Cl_2	37,9	-
4-7	TCD 4	CH_2Cl_2	24,5	SN37
8-9	TCD 8	CH_2Cl_2	23,4	-
10	TCD 10	CH_2Cl_2	25,1	SN36
11-12	TCD 11	$\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{Me}_2\text{CO}$ 8:2	32,8	-
13-14	TCD 13	$\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{Me}_2\text{CO}$ 8:2	161,9	SN25 + SN26; SN13
15	TCD 15	$\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{Me}_2\text{CO}$ 8:2	46,5	SN20
16-17	TCD 16	$\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{Me}_2\text{CO}$ 8:2	40,0	-
18	TCD 18	$\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{Me}_2\text{CO}$ 8:2	30,8	SN20
19	TCD 19	$\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{Me}_2\text{CO}$ 7:3	17,2	-
20	TCD 20	$\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{Me}_2\text{CO}$ 7:3	13,0	SN14
21-27	TCD 21	Me_2CO puro	199,2	-

ESQUEMA 3 - FLUXOGRAMA DE FRACIONAMENTO DOS EXTRATOS DE *S. macrostachya* 2ª COLETA



3.4.3 *S. mauroana*

3.4.3.1 Fracionamento cromatográfico das partes aéreas de *S. mauroana*

O extrato SMH (1,38 g) foi fracionado através de cromatografia em coluna (CC, gel de sílica), eluída com misturas de hexano e AcOEt (95:5; 9:1; 8:2; 7:3), AcOEt puro, e por fim MeOH. Foram recolhidas 48 frações de 30 mL, que foram reunidas em 15 frações (TABELA 10, p. 72, ESQUEMA 4, p. 75).

A fração SMH 16 (127,7 mg) foi purificada por CCDP (hex:AcOEt 8:2) resultando na mistura **SN25 + SN26** (18,7 mg).

SMH 19 (57,6 mg) também resultou na mistura **SN25 + SN26** (5,0 mg) após CCDP eluída em hex:Me₂CO 9:1.

A fração SMH 28 (52,2 mg) foi purificada por CCDP (hex:Me₂CO 8:2), resultando em **SN18** (7,2 mg).

A fração SMH 40 (47,5 mg) foi purificada por CCDP (hex:AcOEt 7:3), resultando em **SN25 + SN26** (6,8 mg).

As demais frações do extrato em hexano não apresentaram substâncias de interesse.

TABELA 10 - FRAÇÕES OBTIDAS DA CROMATOGRAFIA EM COLUNA DO EXTRATO EM HEXANO DAS PARTES AÉREAS DE *S. mauroana*

Fração	Código	Solvente	Massa (mg)	Substância isolada/identificada
1-2	SMH 1	hexano:AcOEt 95:5	122,1	-
3-4	SMH 3	hexano:AcOEt 95:5	132,0	-
5-6	SMH 5	hexano: AcOEt 95:5	28,7	-
7-10	SMH 7	hexano: AcOEt 95:5	62,7	-
11-13	SMH 11	hexano: AcOEt 95:5; 9:1	34,4	-
14-15	SMH 14	hexano: AcOEt 9:1	39,2	-
16-18	SMH 16	hexano: AcOEt 9:1	127,7	SN25 + SN26
19-20	SMH 19	hexano: AcOEt 9:1	57,6	SN25 + SN26
21-24	SMH 21	hexano: AcOEt 9:1; 8:2	42,3	-
25-27	SMH 25	hexano: AcOEt 8:2	68,5	-
28-31	SMH 28	hexano: AcOEt 8:2	52,2	SN18
32-39	SMH 32	hexano: AcOEt 8:2; 7,3	53,1	-
40-44	SMH 40	hexano: AcOEt 7:3; AcOEt puro	47,5	SN25 + SN26
45	SMH 45	AcOEt	124,1	-
46-48	SMH 46-48	AcOEt; MeOH	232,0	-

O extrato SMA (1,77 g) foi submetido à CC, eluída com misturas EP:AcOEt (95:5; 9:1; 8:2; 7:3; 6:4; 4:6), AcOEt, e MeOH, sendo recolhidas 83 frações de 30 mL, as quais foram reunidas em 21 frações (TABELA 11).

A fração SMA 26 continha a mistura **SN25 + SN26** (38,8 mg).

A fração SMA 18 (13,4 mg) foi purificada por CCDP (hex:AcOEt 8:2) resultando em **SN25 + SN26** (2,2 mg).

A fração SMA 37 (34,4 mg) foi submetida à CCDP (EP:AcOEt 7:3), rendendo **SN2** (1,8 mg) e **SN15** (1,9 mg).

A fração SMA 46 (23,8 mg) foi purificada por CCDP (EP:Me₂CO 6:4), fornecendo a mistura **SN20** (4,4 mg), **SN20 + S21** (3,9 mg) e **S20 + S21 + S22** (5,9 mg).

A fração SMA 56 (14,0 mg) foi purificada por CLAE (método 1, p. 61) com volume de injeção de 100 µL (11 vezes), resultando em **SN4** (1,4 mg, *t_R* = 17,03 min) e **SN5** (1,8 mg, *t_R* = 18,10 min).

A fração SMA 69 (85,1 mg) foi submetida à purificação por CCDP (éter etílico:EP 6:4), resultando em **SN15** (10,8 mg).

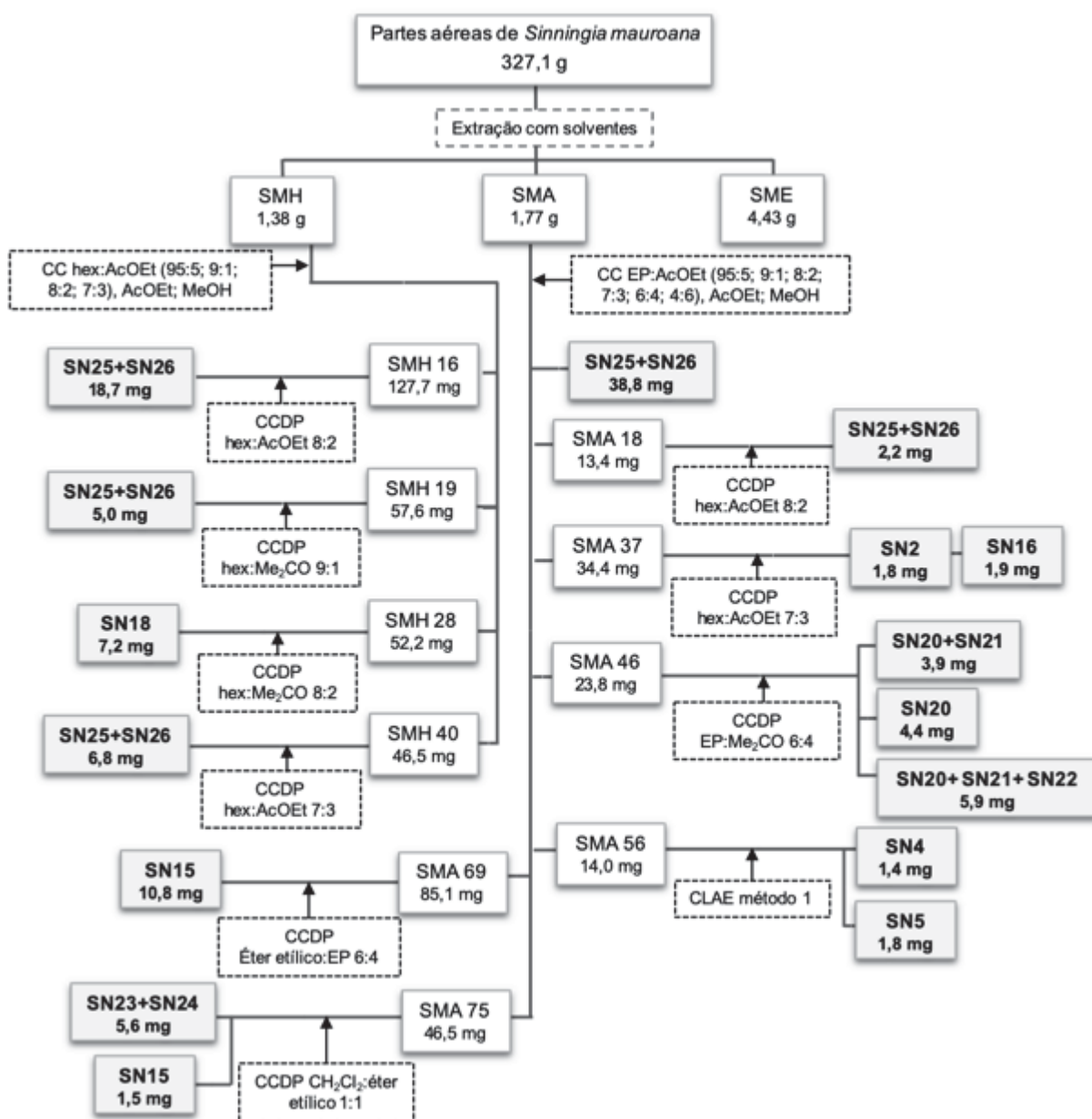
A fração SMA 75 (39,5 mg) foi submetido à purificação por CCDP (CH₂Cl₂:éter etílico 1:1), resultando na mistura **SN23 + SN24** (5,6 mg), e **SN15** (1,5 mg).

TABELA 11 – FRACIONAMENTO CROMATOGRÁFICO DO EXTRATO EM ACETATO DAS PARTES AÉREAS DE *S. mauroana*

Fração	Código	Solvente (v/v)	Massa (mg)	Substância Isolada/ Identificada
1-5	SMA 1	EP:AcOEt 95:5	12,1	-
6-10	SMA 6	EP:AcOEt 95:5	36,6	-
11-12	SMA 11	EP:AcOEt 95:5	10,1	-
13-17	SMA 13	EP:AcOEt 95:5; 8:2	20,6	-
18-19	SMA 18	EP:AcOEt 8:2	13,4	SN25 + SN26
20-22	SMA 20	EP:AcOEt 8:2	18,3	-
23-25	SMA 23	EP:AcOEt 8:2	12,5	-
26-34	SMA 26	EP:AcOEt 8:2	38,8	SN25 + SN26
35-36	SMA 35	EP:AcOEt 8:2	8,7	-
37-45	SMA 37	EP:AcOEt 8:2	34,4	SN2 e SN16
46-55	SMA 46	EP:AcOEt 8:2; 7:3	23,8	SN20, S21, S22
56-64	SMA 56	EP:AcOEt 7:3; 6:4	14,0	SN4 e SN5
65-68	SMA 65	EP:AcOEt 4:6	16,6	-
69-74	SMA 69	EP:AcOEt 4:6	26,9	SN15
75-76	SMA 75	AcOEt	39,5	SN23 + SN24 e SN15
77	SMA 77	MeOH	17,5	-
78	SMA 78	MeOH	25,1	-
79-82	SMA 79	MeOH	518,7	-
83	SMA 83	MeOH	73,2	-

A fração SMA 79 (518,7 mg) foi fracionada por CC eluída em CH_2Cl_2 :MeOH (95:5; 9:1, 8:2, 6:4, 1:1, 2:8), e por fim MeOH, resultando em 26 subfrações que foram reunidas em 6: SMA 79-82/1-4 (24,0 mg); 79-82/5-13 (21,1 mg); 79-82/14-16 (79,8 mg); 79-82/17-18 (84,1 mg); 79-82/19-22 (74,3 mg) e 79-82/23-26 (33,9 mg). Destas, as subfrações SMA 79-82/1-4 (eluída com CH_2Cl_2 :MeOH 95:5), e SMA 79-82/14-16 (eluída com CH_2Cl_2 :MeOH 1:1) forneceram **SN15** (19,3 mg), após CCDP (CH_2Cl_2 :MeOH 95:5).

ESQUEMA 4 - FLUXOGRAMA FRACIONAMENTO DOS EXTRATOS EM HEXANO E ACETATO DE ETILA DAS PARTES AÉREAS DE *S. mauroana*



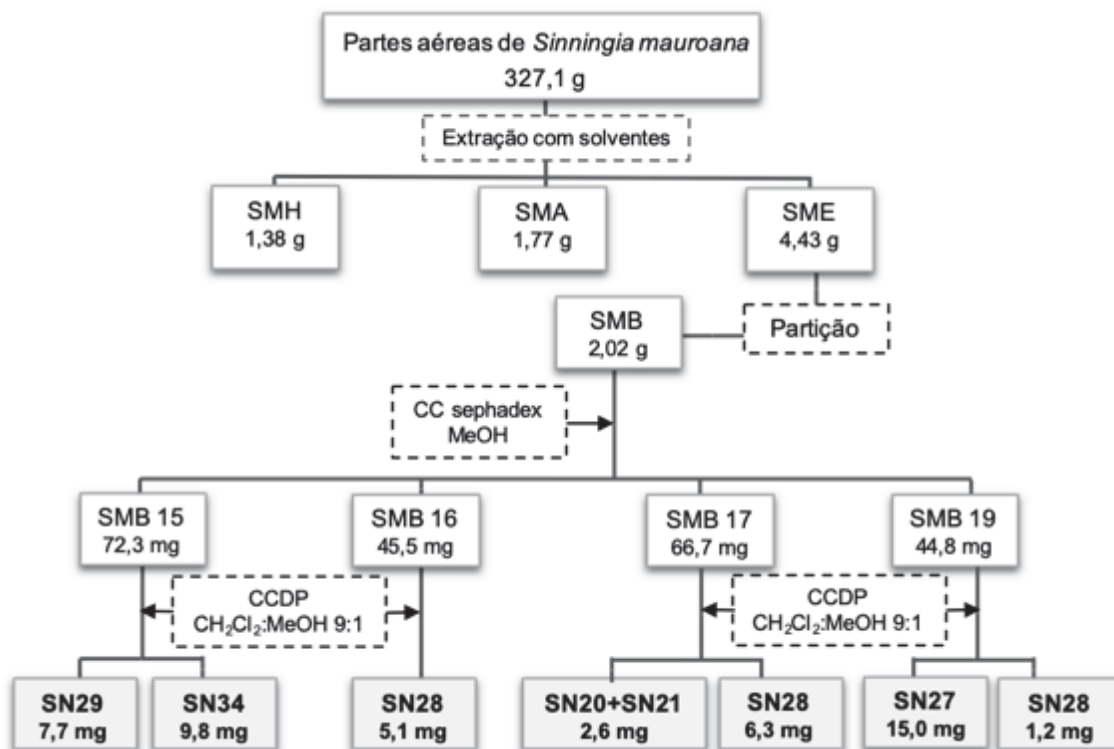
O extrato etanólico SME (4,43 g) foi solubilizado em água (120 mL) e submetido à partição com 1-butanol (3 x 40 mL), resultando na fração butanólica (SMB, 2,02 g). Esta por sua vez, foi submetida à CC (Sephadex LH-20), eluída somente com MeOH, rendendo 29 frações que foram reunidas em 11 frações (TABELA 12).

As frações a seguir foram todas purificadas separadamente por CCDP eluídas em fase móvel de CH₂Cl₂:MeOH 9:1. A fração SMB 15 (72,3 mg) resultou no isolamento de **SN29** (7,7 mg) e **SN34** (9,8 mg). Da fração SMB 16 (45,5 mg) foi isolado apenas a substância **SN28** (5,1 mg). A fração SMB 17 (66,7 mg) resultou em **SN28** (6,3 mg) e uma mistura de **SN20** + **SN21** (2,6 mg) e da fração SMB 19 (44,8 mg) foi obtido **SN27** (15,0 mg) e **SN28** (1,2 mg).

TABELA 12 -FRACIONAMENTO CROMATOGRÁFICO DA FRAÇÃO BUTANÓLICA DO EXTRATO EM EtOH

Fração	Código	Massa (mg)	Substância Isolada/ Identificada
1	SMB 1	10,4	-
2-5	SMB 2	182,5	-
6-8	SMB 6	439,6	-
9	SMB 9	127,5	-
10-13	SMB 10	700,5	-
14	SMB 14	114,7	-
15	SMB 15	72,3	SN29 e SN34
16	SMB 16	45,5	SN28
17-18	SMB 17	66,7	SN28 e SN20 + SN21
19-23	SMB 19	44,8	SN27 e SN28
24-29	SMB 24	16,8	-

ESQUEMA 5 - FLUXOGRAMA FRACIONAMENTO EXTRATO EM ETANOL DAS PARTES AÉREAS DE *S. mauroana*



3.4.3.2 Fracionamento cromatográfico dos tubérculos de *S. mauroana*

O extrato em hexano dos tubérculos (MAH, 0,28 g) foi submetido à CC eluída primeiramente em hex:CH₂Cl₂ 4:6, seguida de CH₂Cl₂ puro, depois misturas de CH₂Cl₂:Me₂CO nas proporções de 8:2 e 6:4, após Me₂CO pura e finalizou-se com MeOH puro. Foram obtidas vinte frações de 30 mL cada, que foram reunidas em quatorze após comparação por CCDA, tabela 13.

As frações MAH 2, MAH 3 e MAH 4 foram purificadas separadamente por CCDP eluídas duas vezes em fase móvel de hex:CH₂Cl₂ 1:1. Da fração MAH 2 (35,3 mg) foi isolada a substância **SN36** (15,6 mg), a fração MAH 3 (16,4 mg) resultou em **SN6** (2,0 mg) e **SN36** (1,0 mg) e MAH 4 (12,7 mg) rendeu novamente **SN36** (1,1 mg). A fração MAH 5 (19,6 mg) foi purificada pelo mesmo sistema, porém eluída apenas uma vez fornecendo **SN6** (1,2 mg).

A fração MAH 7 (7,8 mg) foi fracionada por CLAE (método 5, p. 61) com volume de injeção de 100 µL (20 vezes), resultando em **SN3** (0,5 mg; t_R = 10,45 min), **SN11** (0,9 mg; t_R = 11,43 min) e **SN6** (0,5 mg; t_R = 12,78 min).

A fração MAH 8 (7,6 mg) foi fracionada por CLAE (Método 4, p. 61) com volume de injeção de 150 μ L (20 vezes), resultado em **SN3** (0,6 mg; t_R = 7,80 min), **SN11** (1,0 mg; t_R = 8,17 min) e **SN6** (1,6 mg; t_R = 8,92 min).

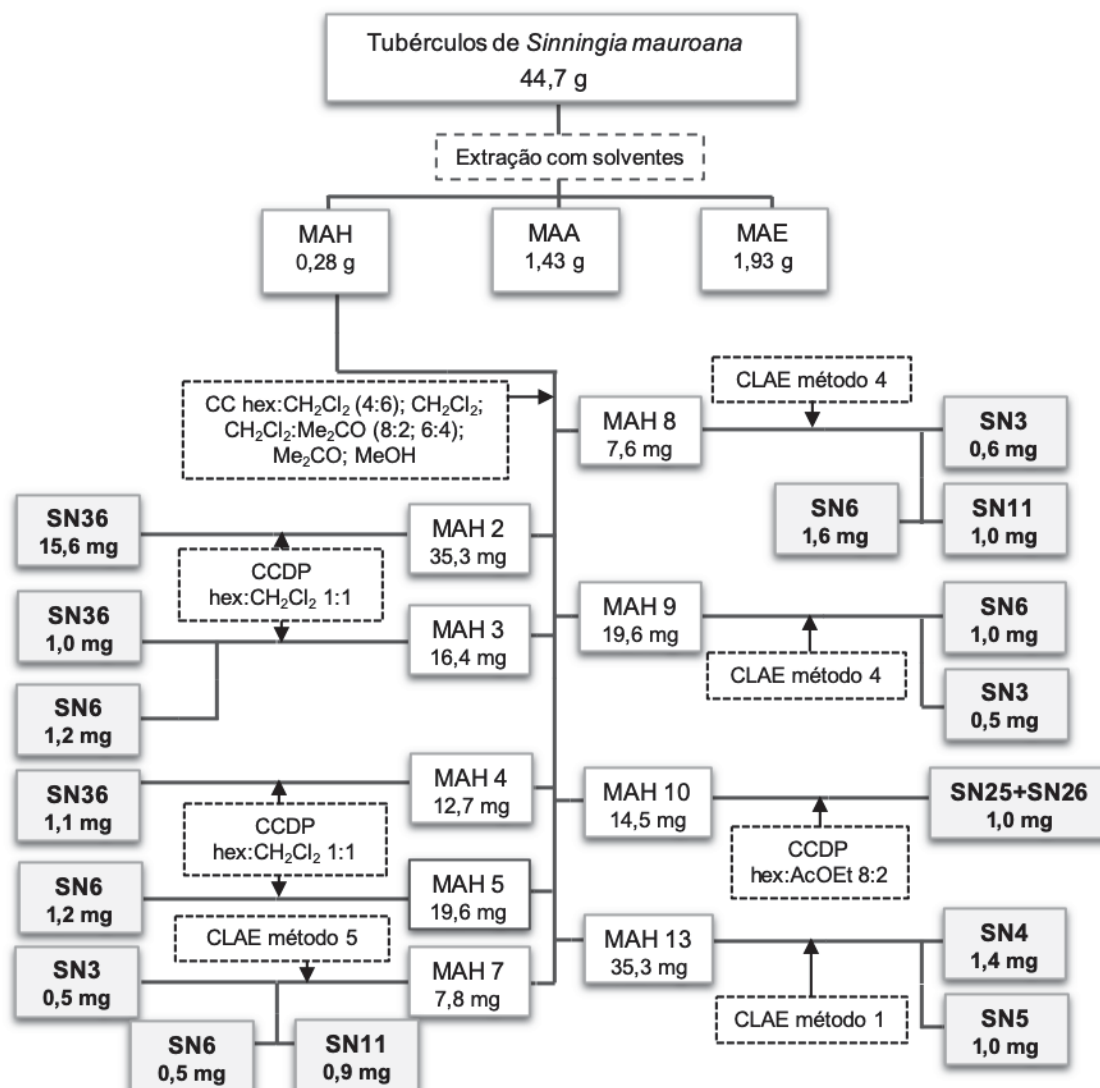
A fração MAH 9 (5,6 mg) foi fracionada por CLAE (método 4, p. 61) com volume de injeção de 200 μ L (18 vezes), resultando em **SN3** (0,5 mg; t_R = 7,79 min) e **SN6** (1,0 mg; t_R = 8,91 min).

A fração MAH 10 (14,5 mg) foi purificada por CCDP (hex:AcOEt 8:2) resultando na mistura **SN25 + SN26** (3,1 mg). A fração MAH 13 (11,2 mg) foi submetida à CCDP (CH_2Cl_2), resultando na subfração MAH 13A (9,1 mg), que foi fracionada por CLAE (Método 1, p. 61) com volume de injeção de 100 μ L (13 vezes), resultando em **SN4** (1,4 mg; t_R = 17,06 min) e **SN5** (1,0 mg; t_R = 18,10 min).

TABELA 13 - FRACIONAMENTO CROMATOGRÁFICO DO EXTRATO EM HEXANO DOS TUBÉRCULOS

Fração	Código	Solvente	Massa (mg)	Substância Isolada/ Identificada
1	MAH 1	hexano: CH_2Cl_2 4:6	36,2	-
2	MAH 2	hexano: CH_2Cl_2 4:6	35,3	SN36
3	MAH 3	CH_2Cl_2	16,4	SN6 e SN36
4	MAH 4	CH_2Cl_2	12,7	SN36
5-6	MAH 5	CH_2Cl_2	19,6	SN6
7	MAH 7	CH_2Cl_2	7,8	SN3, SN6 e SN11
8	MAH 8	CH_2Cl_2	7,6	SN3, SN6 e SN11
9	MAH 9	CH_2Cl_2	5,6	SN3 e SN6
10	MAH 10	CH_2Cl_2	14,5	SN25 + SN26
11	MAH 11	CH_2Cl_2	10,5	-
12	MAH 12	CH_2Cl_2	8,3	-
13-15	MAH 13	CH_2Cl_2 : Me_2CO 8:2	11,2	SN4 e SN5
16	MAH16	CH_2Cl_2 : Me_2CO 8:2; 6:4	55,1	-
17-20	MAH 17	CH_2Cl_2 : Me_2CO 6:4; Me_2CO ; MeOH	11,5	-

ESQUEMA 6 - FLUXOGRAMA DO FRACIONAMENTO DO EXTRATO EM HEXANO DOS TUBÉRCULOS DE *S. mauroana*



O extrato em acetato dos tubérculos (MAA, 1,43 g) foi submetido à CC eluída com misturas de EP:Me₂CO (1:1; 4:6; 3:7; 2:8; 1:9), Me₂CO pura e MeOH, sendo recolhidas 30 frações de 30 mL, posteriormente agrupadas em 12 (TABELA 14).

Parte (40 mg) da fração MAA 2 (90,4 mg) foi submetida à CCDP (EP:Me₂CO 7:3), fornecendo **SN36** (2,0 mg), **SN4 + SN5** (1,0 mg), **SN6** (2,0 mg) e **SN10** (1,4 mg). O restante (50,4 mg) foi fracionado por CLAE (Método 5, TABELA 4, p. 61) com volume de injeção de 100 µL (33 vezes), resultando em **SN4 + SN5** (1,7 mg; t_R = 7,83 min), **SN10** (2,1 mg t_R = 9,08 min), **SN6** (2,3 mg; t_R = 13,13 min) e **SN1** (1,5 mg; t_R = 16,17 min).

A fração MAA 3 (25,2 mg) foi submetida à CCDP eluída em CH₂Cl₂, seguida por outra eluição em EP:Me₂CO 7:3, fornecendo **SN4 + SN5** (2,5 mg) e **SN6** (4,5 mg).

TABELA 14 - FRACIONAMENTO CROMATOGRÁFICO DO EXTRATO EM ACETATO DOS TUBÉRCULOS

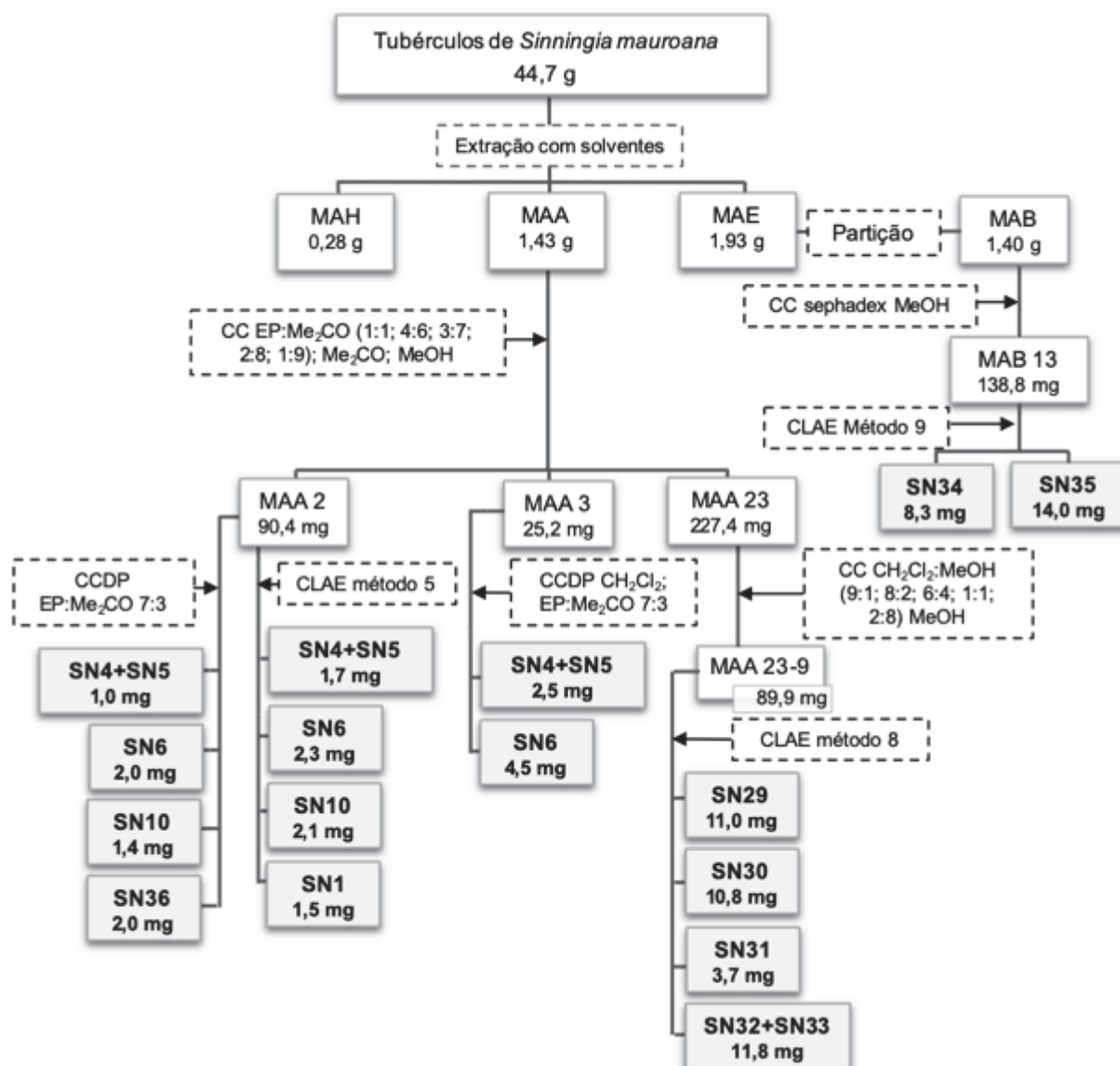
Fração	Código	Solvente (v/v)	Massa (mg)	Substância Isolada/ Identificada
1	MAA 1	EP:acetona 1:1	27,8	-
2	MAA 2	EP:acetona 1:1	90,4	SN1, SN4 + SN5, SN6, SN10, SN36
3	MAA 3	EP:acetona 1:1	25,2	SN4 + SN5 e SN6
4-7	MAA 4	EP:acetona 1:1	43,5	-
8-15	MAA 8	EP:acetona 1:1; 4:6	33,8	-
16-17	MAA 16	EP:acetona 3:7	5,7	-
18-19	MAA 18	EP:acetona 3:7	3,2	-
20-22	MAA 20	EP:acetona 3:7; 2:8	18,9	-
23-24	MAA 23	EP:acetona 1:9	227,4	-
25	MAA 25	Acetona	330,6	-
26	MAA 26	Acetona	68,0	-
27-30	MAA 27	Acetona; MeOH	228,4	-

A fração MAA 23 (227,4 mg) foi submetida à CC (sílica gel) eluída em CH₂Cl₂:MeOH (9:1; 8:2; 6:4; 1:1 e 2:8), e por fim MeOH. Foram obtidas 20 subfrações de (30 mL).

A subfração MAA 23-9 (89,9 mg) foi fracionada por CLAE (Método 8, p. 61) com volume de injeção de 100 µL (40 vezes), resultando em **SN32 + SN33** (11,8 mg; t_R = 10,23 min), **SN29** (11,0 mg; t_R = 14,10 min), **SN30** (10,8 mg, t_R = 15,54 min) e **SN31** (3,7 mg; t_R = 22,38 min).

O extrato etanólico MAE (1,93 g), assim como nas partes aéreas, foi solubilizado em água (120 mL) e submetido à partição com 1-butanol (3 x 40 mL), resultando na fração butanólica (MAB, 1,40 g). Esta foi submetida à CC (sephadex LH-20), eluída em MeOH, foram recolhidas 37 frações que após comparação por CCDP foram reunidas em 8. Apenas a fração MAB 13 foi purificada, utilizando CLAE (Método 9, p.61) resultando em **SN34** (8.6 mg, t_R = 15,94 min) e **SN35** (14.0 mg, t_R = 11,72 min).

ESQUEMA 7 - FLUXOGRAMA DO FRACIONAMENTO DOS EXTRATOS EM ACETATO E ETANOL DOS TUBÉRCULOS DE *S. mauroana*



3.4.4 *S. reitzii* "SC"

O extrato em diclorometano (RSCD) dos tubérculos de *S. reitzii* "SC" foi fracionado por CC (gel de sílica) eluída em misturas de hex:AcOEt (7:3; 6:4; 1:1; 3:7; 1:9), seguida de AcOEt puro e por fim MeOH puro (TABELA 15, ESQUEMA 8). Esse processo resultou em 36 frações que foram reunidas em 9 após comparação por CCDA. Destas, a fração RSCD 6 (36,6 mg) foi purificada por CLAE (método 2, p. 61) com volume de injeção de 200 μ L (20 vezes), resultando no isolamento de **SN8** (3,0 mg; t_R = 11,09 min), **SN9** (1,0 mg; t_R = 17,44 min), **SN12** (1,7 mg; t_R = 18,50 min) e **SN6** (0,8 mg; t_R = 20,39 min).

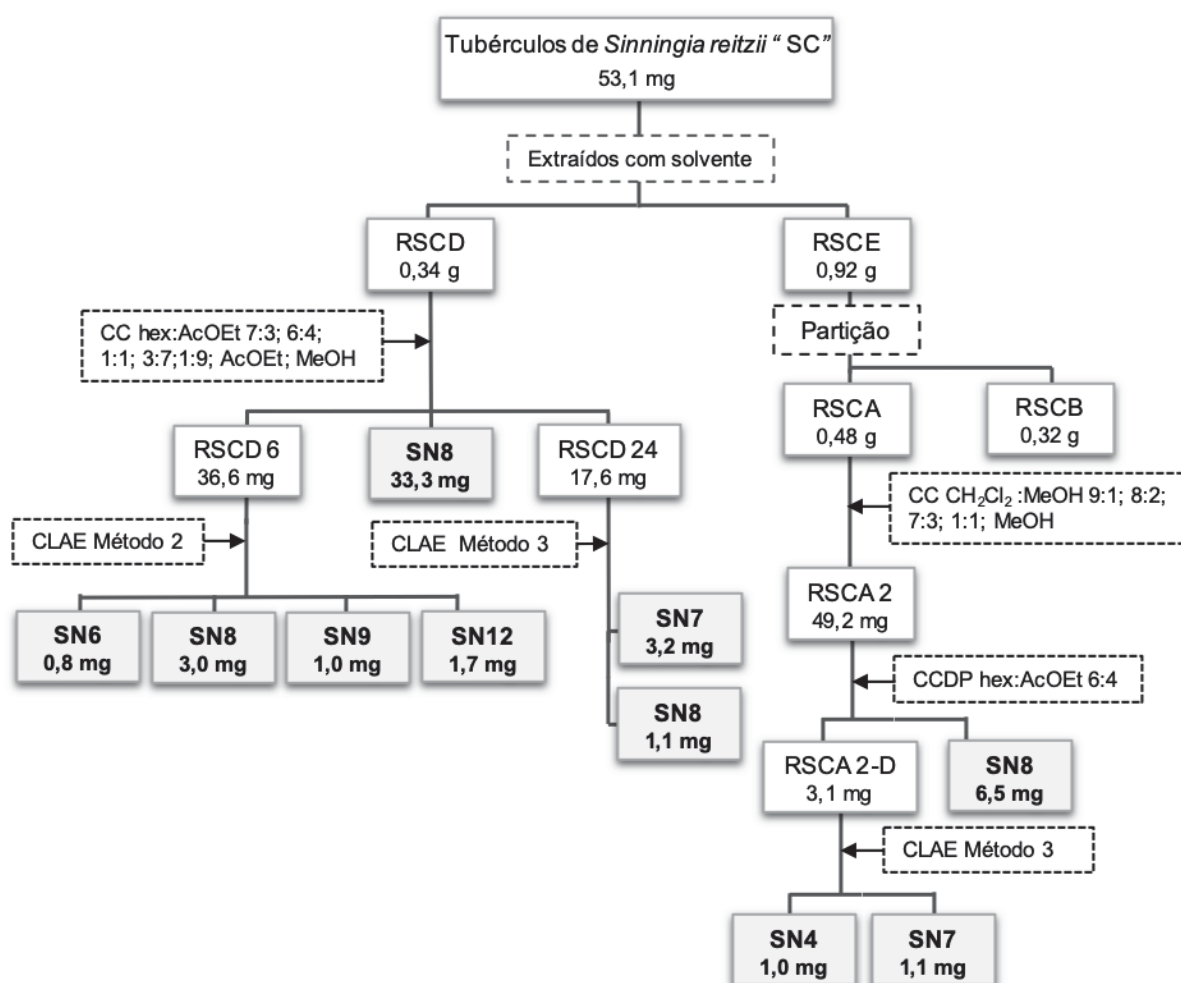
A fração RSCD 12 (33,3 mg) continha apenas a substância **SN8**.

RSCD 24 (17,6 mg) foi purificada por CLAE (método 3, p. 61) com volume de injeção de 200 μ L (14 vezes) resultando no isolamento de **SN7** (3,2 mg; t_R = 17,78 min) e **SN8** (1,1 mg; t_R = 18,93 min).

TABELA 15 - FRACIONAMENTO CROMATOGRÁFICO DO EXTRATO EM DICLOROMETANO DE *S. reitzii*

Fração	Código	Solvente	Massa (mg)	Substância isolada/identificada
1-3	RSCD 1	Hex:AcOEt 7:3	59,5	-
4	RSCD 4	Hex:AcOEt 7:3	8,4	-
5	RSCD 5	Hex:AcOEt 7:3	7,5	-
6-11	RSCD 6	Hex:AcOEt 7:3	33,6	SN6, SN8, SN9 e SN12
12-21	RSCD 12	Hex:AcOEt 7:3	33,3	SN8
22-23	RSCD 22	Hex:AcOEt 6:4	8,0	-
24-27	RSCD 24	Hex:AcOEt 1:1	17,6	SN7 e SN8
28-36	RSCD 28	Hex:AcOEt 3:7; 1:9; AcOEt; MeOH	77,6	-

O extrato em EtOH (RSCE) foi submetido a partição com AcOEt e 1-butanol resultado nas frações RSCA (0,48 g) e RSCB (0,32g) respectivamente. A fração RSCB não foi trabalhada. Por outro lado, a fração RSCA foi fracionada por CC (gel de sílica) eluída em misturas de CH₂Cl₂:MeOH (9:1; 8:2; 7:3; 1:1) e MeOH puro, o que resultou em 20 subfrações que foram reunidas em 7 após CCDA. Apenas a subfração RSCA 2 (49,2 mg) apresentou substâncias de interesse, que foram purificadas por CCDP (hex:AcOEt 6:4) resultando em **SN8** (6,5 mg) e na subfração RSCA 2-D (3,1 mg) que foi submetida a purificação por CLAE (método 3, p. 61) com volume de injeção de 200 μ L (12 vezes) resultando em **SN4** (1,0 mg; t_R = 16,17 min) e **SN7** (1,1 mg; t_R = 17,97 min).

ESQUEMA 8 - FLUXOGRAMA DE FRACIONAMENTO DOS EXTRATOS DE *S. reitzii* "SC"

3.5 ENSAIOS DE ATIVIDADE BIOLÓGICA

As atividades antimicrobiana, antioxidante e citotóxica descritas a seguir foram realizadas no Instituto de Biologia, UNICAMP, sob a responsabilidade do Prof. Dr. Marcos José Salvador.

3.5.1 Avaliação da atividade antimicrobiana

A atividade antimicrobiana dos extratos foi determinada através da técnica de microdiluição (SALVADOR et al., 2003). As cepas bacterianas e de leveduras foram inoculadas em caldo Mueller Hinton (Difco) - Placas de Agar MHb de 96 poços contendo inóculos de 106 cfu/mL (0,5 escala McFarland). As cepas utilizadas incluíram bactérias Gram-positivas (*Staphylococcus aureus* ATCC 14458 e ATCC

43300; *S. epidermidis* ATCC 12228, *Enterococcus faecalis* ATCC 51299), Gram-negativas, (*Escherichia coli* ATCC 35218 e ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853), e fungos (*Candida albicans* ATCC 10231, *Candida parapsilosis* ATCC 22019, *Candida dubliniensis* ATCC 778157 e *Candida glabrata* ATCC 30070). Os extratos foram testados em concentrações variando entre 12,5-1000 $\mu\text{g mL}^{-1}$, e a concentração mínima para inibir o crescimento (concentração inibitória mínima – CIM) foi determinada (SALVADOR et al., 2002; OKEKE et al., 2001). Os controles positivos foram o cloranfenicol para as bactérias e o cetoconazol ou anfotericina para os fungos, e o controle negativo foi DMSO/água estéril (5:95). Os bioensaios foram realizados em duplicatas.

3.5.2 Avaliação da atividade antioxidante

A atividade antioxidante dos extratos foi investigada frente ao método ORAC-FL (Capacidade de absorção dos radicais oxigenados com fluoresceína como a sonda fluorescente), usando AAPH [diidrocloreto de 2,2'-azobis (2-amidinopropano)] como fonte de radicais livres (PRIOR et al., 2003). Os experimentos foram realizados em placas de 96 poços (SALVADOR et al., 2006). Várias diluições das amostras foram preparadas (5-500 $\mu\text{g mL}^{-1}$) em tampão de fosfato. Trolox (Ácido-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcromano-2-carboxílico) foi usado como um padrão, sendo analisado em concentrações de 12,5, 25, 50, 100 e 200 μM . Para a leitura foi usando um filtro fluorescente (excitação $\lambda = 485 \text{ nm}$ e emissão $\lambda = 528 \text{ nm}$) em um leitor de microplacas, monitorando a reação a 37 °C a cada 2 min por um período de 70 min. Foram utilizados o ácido caféico, o ácido clorogênico, quercetina e isoquercetina como controles positivos, e como controle negativo utilizou-se o solvente. Os resultados foram expressos em μmol de Trolox (TE) por grama de extrato seco ($\mu\text{mol TE g}^{-1}$) para os extratos e como trolox relativo equivalente para as substâncias puras. Todos os experimentos foram feitos em triplicata.

3.5.3 Avaliação da atividade citotóxica

Para a realização da atividade citotóxica *in vitro* foram utilizadas as linhagens de células tumorais PC-3 (próstata humano metastático andrógeno-independente) e SKMEL 103 (melanoma humano metastático), e a linhagem controle, de célula não tumoral 3T3 (linhagem de fibroblastos). Foi empregado o método MTT, como previamente descrito por Mosmann (1983). As células foram distribuídas em placas de 96 poços (100 μL de células/ poço), e tratadas com quatro concentrações diferentes dos extratos (0,25; 2,5; 25; e 250 $\mu\text{g mL}^{-1}$). Em seguida, foi adicionado o solvente DMSO (0,1% em solução aquosa), e as células foram incubadas a 37 °C, com 5% de CO_2 , em ambiente úmido, por 48 h. A concentração final de DMSO não afeta a viabilidade das células. Como controle positivo foi utilizado doxorrubicina (0,025; 0,25; 2,5; e 25 $\mu\text{g mL}^{-1}$), e como controle negativo o solvente. A proliferação das células foi quantificada pela capacidade das células vivas reduzirem o corante amarelo, brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio (MTT), a um produto azul de formazan. Após incubação de 48 horas, o meio foi substituído por um meio fresco contendo 0,5 $\mu\text{g mL}^{-1}$ de MTT. Após três horas, o produto formazan foi dissolvido em DMSO e a densidade óptica foi medida por espectrofotometria a 570 nm. Os experimentos foram feitos em triplicata e a concentração necessária para atingir 50% da inibição da viabilidade celular (CI_{50}) foi calculada em $\mu\text{g mL}^{-1}$ por regressão não-linear, utilizando o programa Graphpad.

4 DADOS FÍSICOS E ESPECTROMÉTRICOS DAS SUBSTÂNCIAS ISOLADAS

- **SN1**

Tectoquinona (2-metilantraquinona): Sólido amorfo amarelo; massa molecular calculada para $C_{15}H_{10}O_2 = 222,2341$; UV-vis ($CHCl_3$) λ_{max} / nm (log ϵ): 257,4 (3,93); 278,3 (3,52); 329,7 (2,94); RMN de 1H , HSQC, HMBC: FIGURA 11 - FIGURA 15 (p. 96 - 98), TABELA 18 (p. 99); CLAE $t_R = 16,17$ min (Método 5), $t_R = 10,85$ min (Método 6, p.61); (MOREIRA et al., 2006).

- **SN2**

Soranjidiol (1,6-diidroxi-2-metilantraquinona): Sólido amorfo amarelo; massa molecular calculada para $C_{15}H_{10}O_4 = 254,0579$; RMN de 1H , HSQC, HMBC: FIGURA 17 – FIGURA 21 (p. 98 - 103); TABELA 19 (p. 103) (RUKSILP et al., 2013);

- **SN3**

6,7-dimetoxi- α -dunniona: Sólido amorfo amarelo; EM-AR: m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{17}H_{19}O_5$: 303,1232, observado: 303,1203; $[\alpha]_D$ experimental: -148,0 ($c = 0,005$ g 100 mL^{-1} , $CHCl_3$), calculado por DFT para o isômero 12S: -135,4 ($CHCl_3$); DC ($c = 0,3$ mg mL^{-1} ; $CHCl_3$) λ_{max} (θ): 286 (-0,45), 330 (-4,68), 378 (+0,50); UV-vis ($CHCl_3$) λ_{max} / nm (log ϵ): 240 (2,58), 269 (2,81), 280 (2,83), 332 (2,54); IV (KBr) ν_{max}/cm^{-1} : 2920, 2842, 1661, 1466, 1262; RMN de 1H , HSQC, HMBC: FIGURA 27- FIGURA 29 (p. 107-109); TABELA 20 (p.110); CLAE $t_R = 7,79$ min (Método 4), $t_R = 10,45$ min (Método 5, p.61).

- **SN4**

6-hidroxi-7-metoxi- α -dunniona: Sólido amorfo alaranjado; massa molecular calculada para $C_{16}H_{16}O_5 = 288,0998$; $[\alpha]_D$ experimental: -98,9 ($c = 0,01$ g 100 mL^{-1} , $CHCl_3$), calculado por DFT para o isômero 12S: +125,1 ($CHCl_3$), literatura: -98,0; UV-vis ($CHCl_3$) λ_{max} / nm (log ϵ): 270,1 (3,96); 277,0 (3,99); 327,9 (3,72); RMN de 1H , HSQC, HMBC: FIGURA 33 – FIGURA 37 (p.111 - 113); TABELA 21 (p.114); CLAE: $t_R = 17,06$ min (Método 1, p.61); (SHERIDAN et al., 2011).

- **SN5**

7-hidroxi-6-metoxi- α -dunniona: Sólido amorfo alaranjado; massa molecular calculada para $C_{16}H_{16}O_5 = 288,0998$; $[\alpha]_D$ experimental: -80,7 ($c = 0,01$ g 100 mL^{-1} ,

CHCl₃), calculado por DFT para o isômero 12S: -127,4 (CHCl₃); literatura: -86,9; UV-vis (CHCl₃) λ_{\max} / nm (log ϵ): 269,2 (4,09); 277,2 (4,12); 326,3 (3,84); RMN de ¹H, HSQC, HMBC: FIGURA 42 – FIGURA 47 (p.118 - 121); TABELA 22 (p.122); CLAE t_R = 18,10 min (Método 1; p.61); (VERDAN et al., 2014).

- **SN6**

5-hidroxi-6,7-dimetoxi- α -dunniona: Sólido amorfo alaranjado; massa molecular calculada para C₁₇H₁₈O₆ = 318,1103; [α]_D experimental: -21,7 (c = 0,016 g 100 mL⁻¹, CHCl₃), calculado por DFT para o isômero 12S: -324,1 (CHCl₃); literatura: -13,0; DC (c = 0,1 mg mL⁻¹; CHCl₃) λ_{\max} (θ): 286 (-0,43), 334 (-7,59), 382 (+2,63); UV-vis (CHCl₃) λ_{\max} / nm (log ϵ): 242,2 (3,33), 265,1 (3,35), 337,3 (3,02), 431,4 (2,60); RMN de ¹H, HSQC, HMBC: FIGURA 52 – FIGURA 55 (p.124 - 126); TABELA 23 (p.127); CLAE t_R = 20,39 min (Método 2), t_R = 8,9 min (Método 4), t_R = 13,13 min (Método 5; p.61); (SOARES et al., 2017).

- **SN7**

5,6-diidroxi-7-metoxi- α -dunniona: Sólido amorfo alaranjado; EM-AR: m/z [M+H]⁺ calculado para C₁₆H₁₇O₆: 305,1025, observado: 305,1010; [α]_D experimental: -101,5 (c = 0,03 g 100 mL⁻¹, CHCl₃), calculado por DFT para o isômero 12S: -132,1 (CHCl₃); UV-vis (CHCl₃) λ_{\max} / nm (log ϵ): 268 (4,01); 338 (3,78); 431 (3,43); DC (c = 0,001; CHCl₃) λ_{\max} (θ): 330 (-43,0); 381 (+10,7); IV (KBr) ν_{\max} /cm⁻¹: 3443, 3375, 2923, 2855, 1737, 1626, 1453, 1349; RMN de ¹H, ¹³C, HSQC, HMBC: FIGURA 61 – FIGURA 65 (p.130 - 132); TABELA 24 (p.133); CLAE t_R = 17,78 min (Método 3 p. 61).

- **SN8**

6,8-diidroxi-7-metoxi- α -dunniona: Sólido amorfo alaranjado; massa molecular calculada para C₁₆H₁₆O₆ = 304,0947; [α]_D experimental: -66,1 (c = 0,06 g 100 mL⁻¹, CHCl₃), calculado por DFT para o isômero 12S: -227,8 (CHCl₃), literatura: -90,0; UV-vis (CHCl₃) λ_{\max} / nm (log ϵ): 240,4 (3,79), 267,9 (4,18), 329,7 (3,96), 423,9 (3,44); RMN de ¹H, HSQC, HMBC: FIGURA 69 – FIGURA 73 (p.135 - 137); TABELA 25 (p.138); CLAE t_R = 11,09 min (Método 2); t_R = 18,93 min (método 3, p. 61); (CAI et al., 2005).

- **SN9**

8-hidroxi-6,7-dimetoxi- α -dunniona: Sólido amorfo amarelo; EM-AR: m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{17}H_{19}O_6$: 319,1182, observado: 319,1175; $[\alpha]_D$ experimental: -158,4 ($c = 0,01$ g 100 mL⁻¹, $CHCl_3$), calculado por DFT para o isômero 12S: -395,7 ($CHCl_3$; DC ($c = 0,001$; $CHCl_3$) λ_{max} (θ): 330 (-23,5); 381 (+5,0); UV-vis ($CHCl_3$) λ_{max} / nm ($\log \epsilon$): 239 (3,77), 268 (4,09), 335 (3,88), 428 (3,34); IV ($CHCl_3$) ν_{max}/cm^{-1} : 2923, 2850, 1640, 1605, 1462, 1372, 1261, 1146; RMN de 1H , HSQC, HMBC: FIGURA 79 – FIGURA 82 (p.141 - 143); TABELA 26 (p.144); CLAE $t_R = 17,44$ min, (Método 2 p. 61).

- **SN10**

5,6,7-trimetoxidunniona: Sólido amorfo vermelho; EM-AR: m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{18}H_{21}O_6 = 333,1338$, observado: 333,1381; $[\alpha]_D$ experimental: -135,6 ($c = 0,006$ g 100 mL⁻¹, $CHCl_3$), calculado por DFT para o isômero 12S: -78,3 ($CHCl_3$); DC ($c = 0,5$ mg mL⁻¹; $CHCl_3$) λ_{max} (θ): 298 (+0,74), 340 (-6,03), 387 (+1,12); UV-vis ($CHCl_3$) λ_{max} / nm ($\log \epsilon$): 275,7 (3,30); 285,0 (3,34); 324 (2,75); IV ($CHCl_3$) ν_{max}/cm^{-1} : 2821, 2849, 1634, 1584, 14,90, 1330, 1118; RMN de 1H , ^{13}C , HSQC, HMBC: FIGURA 88 – FIGURA 92 (p.147 - 150); TABELA 27 (p.151); CLAE: $t_R = 9,08$ min (Método 5 p.61).

- **SN11**

5,6,7-trimetoxidunniol: Sólido amorfo vermelho; EM-AR: m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{18}H_{21}O_6 = 333,1338$, observado: 333,1272; UV-vis ($CHCl_3$) λ_{max} / nm ($\log \epsilon$): 267 (3,08), 284 (2,93), 311 (2,70); IV ($CHCl_3$) ν_{max}/cm^{-1} : 3433, 2925, 2854, 1654, 1461, 1333, 1118; RMN de 1H , HSQC, HMBC: FIGURA 100 – FIGURA 103 (p.157 - 159); TABELA 29 (p.160); CLAE: $t_R = 8,17$ min (Método 4), $t_R = 11,43$ min (Método 5 p.61).

- **SN12**

6,8-diidroxi-7-metoxi-2-O-metildunniol: Sólido amorfo amarelo; massa molecular calculada para $C_{17}H_{18}O_6 = 318,1103$; UV-vis ($CHCl_3$) λ_{max} / nm ($\log \epsilon$): 240,4 (3,77), 268,8 (4,09), 301,2 (3,77), 415,2 (3,44); RMN de 1H , HSQC, HMBC: FIGURA 107 – FIGURA 110 (p.162 - 164); TABELA 30 (p.165); CLAE: $t_R = 18,50$ min (Método 2 p.61) (ZHONG et al., 2013);

- **SN13**

6-hidroxi-7-metoxi-2-O-metildunniol: Sólido amorfo vermelho; massa molecular calculada para $C_{17}H_{18}O_5 = 302,1154$; RMN de 1H , HSQC, HMBC: FIGURA 113 – FIGURA 116 (p.166 - 168); TABELA 31 (p.169) (AMORIM et al., 2017).

- **SN14**

Halleridona: Sólido amorfo vermelho; massa molecular calculada para $C_8H_{10}O_3 = 154,0630$; RMN de 1H , HSQC, HMBC: FIGURA 119 - FIGURA 122 (p.171 - 172); TABELA 32 (p.173) (MESSANA et al., 1984).

- **SN15**

Jacaranona: Sólido amorfo branco; massa molecular calculada para $C_9H_{10}O_4 = 182,0579$; UV-vis ($CHCl_3$) λ_{max} / nm (log ϵ): 240,0 (2,32) 274,9 (2,24) 301,0 (2,08); RMN de 1H , HSQC, HMBC: FIGURA 125 – FIGURA 128 (p.174 - 176); TABELA 33 (p.177) (XU et al., 2003).

- **SN16**

4-hidroxifenilacetato de metila: Sólido amorfo branco; massa molecular calculada para $C_9H_{10}O_3 = 166,0630$; RMN de 1H , HSQC, HMBC: FIGURA 131 – FIGURA 134 (p.178 - 180); TABELA 35 (p.165) (KISIEL et al., 2000).

- **SN17**

3-hidroxitirosol: Sólido amorfo branco; massa molecular calculada para $C_9H_{10}O_4 = 154,0630$; CLAE: $t_R = 10,6$ min (Método 8 p.61) RMN de 1H , HSQC, HMBC: FIGURA 137 – FIGURA 140 (p.181 - 183); TABELA 35 (p.184) (CAPASSO et al., 1999).

- **SN18**

Ácido betulínico: Sólido amorfo branco; massa molecular calculada para $C_{30}H_{48}O_3 = 456,7074$; RMN de 1H , HSQC, HMBC: FIGURA 144 – FIGURA 147 (p.186 - 188); TABELA 36 (p.189) (DAIS et al., 2017).

- **SN19**

Ácido *epi*-betulínico: Sólido amorfo branco; massa molecular calculada para $C_{30}H_{48}O_3 = 456,7074$; RMN de 1H , HSQC, HMBC: FIGURA 150 – FIGURA 152 (p.190 - 192); TABELA 37 (p.193) (YANG et al., 2009).

- **SN20**

Ácido oleanólico: Sólido amorfo branco; massa molecular calculada para $C_{30}H_{48}O_3 = 456,7074$; RMN de 1H , HSQC, HMBC: FIGURA 155 – FIGURA 158 (p.194 - 196); TABELA 38 (p.197) (DAIS et al., 2017).

- **SN21**

Ácido ursólico: Sólido amorfo branco; massa molecular calculada para $C_{30}H_{48}O_3 = 456,7074$; RMN de 1H , HSQC, HMBC: FIGURA 161 - FIGURA 163 (p.198 - 200); TABELA 39 (p.201) (DAIS et al., 2017).

- **SN22**

Ácido 19- α -hidroxiursólico (ácido pomólico): Sólido amorfo branco; massa molecular calculada para $C_{30}H_{48}O_4 = 472,7100$; RMN de 1H , HSQC, HMBC: FIGURA 166 - FIGURA 168 (p.202 - 204); TABELA 40 (p.205) (MAHATU; KUNDU 1994; GUANG-YI et al., 1989).

- **SN23**

Ácido 2- α -hidroxioleanólico (ácido maslínico): Sólido amorfo branco; massa molecular calculada para $C_{30}H_{48}O_4 = 472,7100$; RMN de 1H , HSQC, HMBC: FIGURA 171 - FIGURA 174 (p.206 - 208); TABELA 41 (p.210) (DAIS et al., 2017).

- **SN24**

Ácido 23-hidroxioleanólico (hederagenina): Sólido amorfo branco; massa molecular calculada para $C_{30}H_{48}O_4 = 472,7100$; RMN de 1H , HSQC, HMBC: FIGURA 171 - FIGURA 174 (p.206 - 208); TABELA 42 (p.211) (JOSHI et al., 1999; SERBIAN et al., 2020).

- **SN25 + SN26**

Sitosterol + Estigmasterol: Sólido amorfo branco; RMN de 1H , ^{13}C , HSQC, HMBC: FIGURA 177 - FIGURA 181 (p.213 - 215); TABELA 43 (p.217) (CHATURVEDULA; PRAKASH, 2012).

- **SN27**

Luteolina: Sólido amorfo amarelo; massa molecular calculada para $C_{15}H_{10}O_6 = 286,2390$; RMN de 1H , HSQC, HMBC: FIGURA 186 - FIGURA 189 (p.220 - 221); TABELA 44 (p.222) (MABRY et al., 1970; LIN et al., 2015).

- **SN28**

7-Glucoluteolina: Sólido amorfo amarelo; massa molecular calculada para $C_{21}H_{20}O_{11}$ = 448,3800; RMN de 1H , HSQC, HMBC: FIGURA 193 - FIGURA 196 (p.224 - 226); TABELA 45 (p.227); (CHULUUNBAATAR et al., 2017).

- **SN29**

Calceolariosídeo A: Sólido amorfo branco; massa molecular calculada para $C_{23}H_{26}O_{11}$ = 478,4500; RMN de 1H , HSQC, HMBC: FIGURA 201 - FIGURA 205 (p.231 - 233); TABELA 46 (p.234); CLAE: t_R = 11,0 min (Método 8 p.60); (DAMTOFT, JENSEN 1994).

- **SN30**

Allo-alceolariosídeo A: Sólido amorfo branco; massa molecular calculada para $C_{23}H_{26}O_{11}$ = 478,4500; RMN de 1H , HSQC, HMBC: FIGURA 209 - FIGURA 211 (p.236 - 237); TABELA 47 (p.239); CLAE: t_R = 10,8 min (Método 8 p.61), (WADA et al., 1995).

- **SN31**

Calceolariosídeo B: Sólido amorfo branco; massa molecular calculada para $C_{23}H_{26}O_{11}$ = 478,4500; RMN de 1H , HSQC, HMBC: FIGURA 214 - FIGURA 219 (p.240 - 244); TABELA 48 (p.245); CLAE: t_R = 22,38 min (Método 8 p.61), (DAMTOFT, JENSEN 1994).

- **SN32**

Plantainosídeo A: Sólido amorfo branco; massa molecular calculada para $C_{23}H_{26}O_{11}$ = 478,4500; RMN de 1H , HSQC, HMBC: FIGURA 222 - FIGURA 225 (p.246 - 248); TABELA 49 (p.249); CLAE: t_R = 11,8 min (Método 8 p.61), (DAMTOFT, JENSEN 1994).

- **SN33**

Sanangosídeo: Sólido amorfo branco; massa molecular calculada para $C_{23}H_{26}O_{11}$ = 478,4500; RMN de 1H , HSQC, HMBC: FIGURA 222 - FIGURA 225 (p.246 - 248); TABELA 50 (p.250); CLAE: t_R = 11,8 min (Método 8 p.61); (JENSEN, 1996).

- **SN34**

Conandrosídeo: Sólido amorfo branco; massa molecular calculada para $C_{28}H_{34}O_{15}$ = 610,5650; RMN de 1H , HSQC, HMBC: FIGURA 229 - FIGURA 232 (p.251 - 253); TABELA 51 (p.254); (KAWADA, 2000).

- **SN35**

Calceolariosídeo C: Sólido amorfo branco; massa molecular calculada para $C_{28}H_{34}O_{15}$ = 610,5650; RMN de 1H e ^{13}C : FIGURA 235 - FIGURA 236 (p.256 - 256); TABELA 52 (p.257) (XIA et al., 2015).

- **SN36**

Cedrol: Sólido amorfo branco; massa molecular calculada para $C_{15}H_{26}O$ = 222,1984; $[\alpha]_D$ experimental: +11,86 ($c = 0,07$ g 100 mL $^{-1}$, $CHCl_3$), literatura: +10,5; RMN de 1H , ^{13}C , HSQC, HMBC: FIGURA 238 -FIGURA 242 (p. 259 - 262), TABELA 53 (p.263) (BROWN et al., 2003).

- **SN37**

Sinningial B: Sólido amorfo amarelo; massa molecular calculada para $C_{17}H_{14}O_5$ = 298,0841; RMN de 1H , HSQC, HMBC: FIGURA 245 - FIGURA 248 (p.264 - 267); TABELA 54 (p.268); (VERDAN et al., 2017).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O estudo fitoquímico das espécies *Sinningia gerdtiana*, *S. macrostachya*, *S. mauroana* e *S. reitzii* “SC” rendeu a identificação de 37 metabólitos especializados no total (TABELA 16). Nas raízes de *S. gerdtiana* foram identificados seis metabólitos especializados, nos tubérculos de *S. macrostachya* foram identificados oito, nas partes aéreas de *S. mauroana* foram identificados 17, enquanto os tubérculos forneceram 14, e por fim nos tubérculos de *S. reitzii*, seis metabólitos especializados.

As substâncias isoladas estão distribuídas em várias classes de metabólitos secundários: antraquinonas (dois), naftoquinonas (11), flavonoides (dois), cicloexiletanoides (dois), feniletanoides (dois), triterpenos (sete), esteroides (dois), glicosídeos fenólicos (sete), sesquiterpenos (um) e benzofuranos (um).

Entre as naftoquinonas isoladas, cinco são inéditas na literatura: **SN3**, **SN10** e **SN11**, que foram isoladas dos tubérculos de *S. mauroana*; e **SN4** e **SN5**, isoladas de *S. reitzii* “SC” (TABELA 16).

A identificação das substâncias isoladas será discutida a seguir.

TABELA 16 - RELAÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ISOLADAS NAS ESPÉCIES ESTUDADAS

Classe	Código	Substância identificada	<i>S. gerdiana</i> (Raízes)	<i>S. macrostachya</i> (Tubérculos)	<i>S. mauroana</i> (Partes aéreas)	<i>S. mauroana</i> (Tubérculos)	<i>S. reitzii</i> “SC” (Tubérculos)
Antraquinonas	SN1	tectoquinona	X			X	
	SN2	soranjidiol		X			
	SN3	6,7-dimetoxi- α -dunniona				X	
	SN4	6-hidroxi-7-metoxi- α -dunniona		X		X	X
	SN5	7-hidroxi-6-metoxi- α -dunniona		X		X	
	SN6	5-hidroxi-6,7-dimetoxi- α -dunniona				X	X
	SN7	5,6-dihidroxi-7-metoxi- α -dunniona					X
Naftoquinonas	SN8	6,8-dihidroxi-7-metoxi- α -dunniona					X
	SN9	8-hidroxi-6,7-dimetoxi- α -dunniona					X
	SN10	5,6,7-trimetoxidunniona				X	
	SN11	5,6,7-trimetoxidunniol				X	
	SN12	6,8-dihidroxi-7-metoxi-2-O-metildunniol					X
	SN13	6-hidroxi-7-metoxi-2-O-metildunniol		X			
Cicloexiletanoides	SN14	halleridona		X			
	SN15	jacaranona			X		

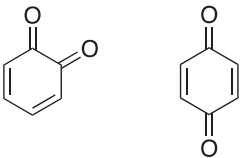
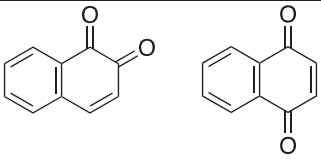
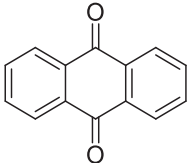
TABELA 16 - CONTINUAÇÃO

Classe	Código	Substância identificada	<i>S. gerdiana</i> (Raízes)	<i>S. macrostachya</i> (Tubérculos)	<i>S. mauroana</i> (Partes aéreas)	<i>S. mauroana</i> (Tubérculos)	<i>S. reitzii</i> "SC" (Tubérculos)
Feniletanoides	SN16	4-hidroxiifenilacetato de metila			X		
	SN17	3-hidroxitirosol		X			
	SN18	ácido betulínico	X		X		
	SN19	ácido <i>epi</i> -betulínico	X				
Triterpenos	SN20	ácido oleanólico	X	X	X		
	SN21	ácido ursólico			X		
	SN22	ácido pomólico			X		
	SN23	ácido maslínico			X		
	SN24	ácido 23-hidroxioleanólico			X		
	SN25	sitosterol	X	X	X	X	X
Esteroides	SN26	estigmasterol	X	X	X	X	X
	SN27	luteolina			X		
Flavonoides	SN28	7-glucoluteolina			X		
	SN29	calceolariosídeo A			X		
	SN30	<i>allo</i> -calceolariosídeo A		X		X	
	SN31	calceolariosídeo B				X	
	SN32	plantainosídeo A				X	
Glicosídeos Fenólicos	SN33	sanangosídeo		X		X	
	SN34	conandrosídeo			X	X	
	SN35	calceolariosídeo C				X	
Sesquiterpeno	SN36	cedrol		X		X	
Benzofurano	SN37	sinningial B		X			

5.1 ANTRAQUINONAS

As quinonas (antraquinonas/naftoquinonas) destacam-se entre as classes de substâncias presentes no gênero *Sinningia*, pois foram encontradas em quase todas as espécies estudadas previamente, com exceção de *S. cardinalis* e *S. gerdiana*. As quinonas são dionas cíclicas, conjugadas totalmente em um anel de seis átomos de carbono. Devido a essa conjugação, apresentam cores, que podem ser amarelo, vermelho, laranja ou marrom (BABULA et al., 2009). Podem ser estruturalmente derivadas do benzeno ou do naftaleno com as carbonilas nas posições 1,2 ou 1,4 do anel, ou ainda derivadas do antraceno, com os grupos carbonila nas posições 9,10. Portanto são classificadas de acordo com o seu esqueleto básico (TABELA 17).

TABELA 17 - CLASSIFICAÇÃO DAS QUINONAS

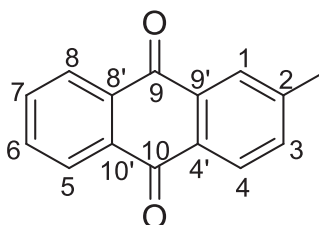
Grupo	Esqueleto básico
Benzoquinona	
Naftoquinona	
Antraquinona	

Substâncias com o núcleo quinônico apresentam uma grande distribuição natural. No meio científico é crescente o interesse por essas moléculas, tendo em vista que estão envolvidas em etapas importantes no metabolismo dos seres vivos, como no transporte de elétrons, e nas reações durante a fotossíntese e defesa contra patógenos. De tal modo, há vários estudos farmacológicos com essa classe que revelam dentre outras, atividade citotóxica, anti-inflamatória, antipirética, antifúngica, antimalárica, inibidora da replicação do vírus HIV, etc (MADEO et al., 2013), (EL-NAJJAR et al., 2011), (WELLINGTON, 2015), (FUTURO et al., 2018), (GOMES et al., 2021).

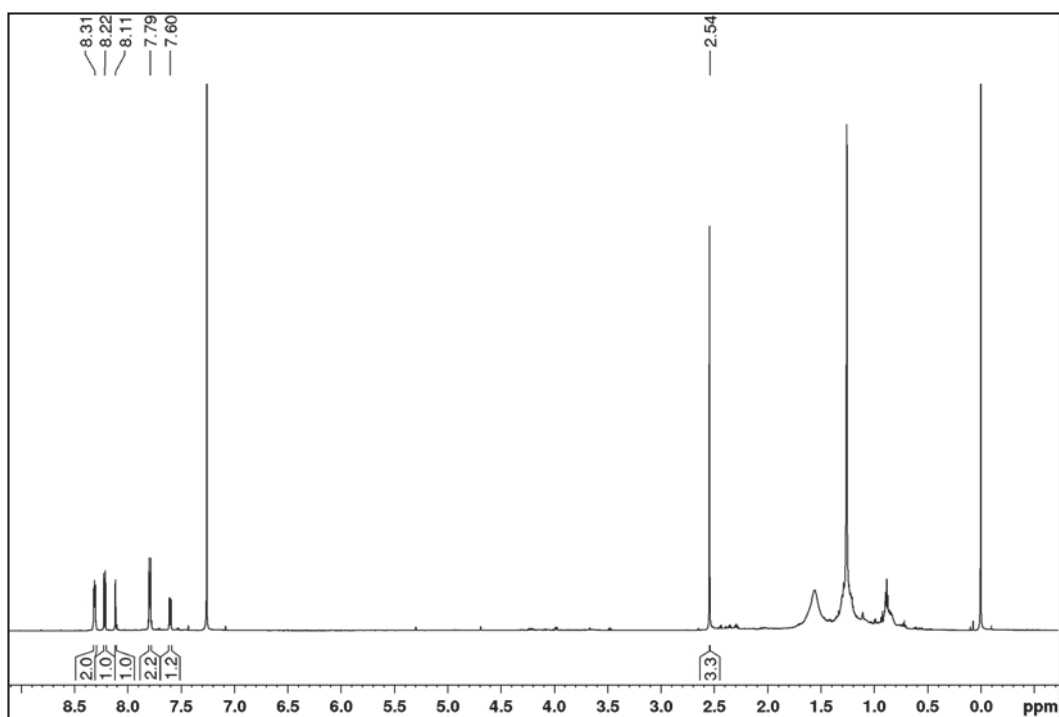
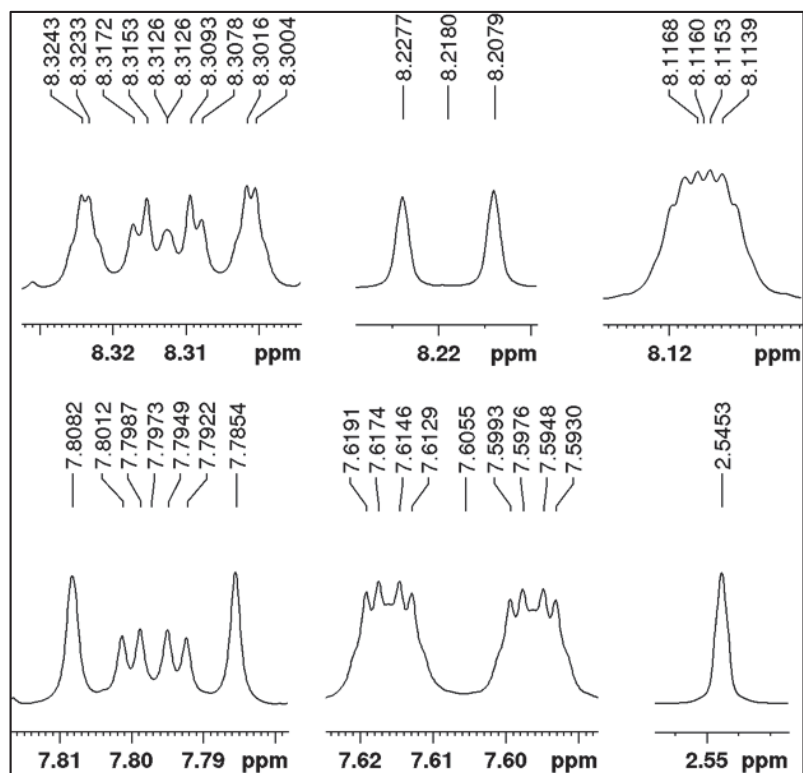
As antraquinonas são substâncias naturais abundantes, encontradas em plantas, líquens e fungos. As antraquinonas em Gesneriaceae têm um esqueleto básico de 15 carbonos, apresentando, em sua maioria, um grupo metila ligado na posição 2 do sistema de anéis. Neste trabalho foram isoladas duas metilantraquinonas conhecidas, sendo uma (**SN1**) encontrada nos tubérculos de *S. mauroana* e nas raízes de *S. gerdiana* e outra (**SN2**) somente nas partes aéreas de *S. mauroana*.

5.1.1 Identificação da substância **SN1**

FIGURA 10 - ESTRUTURA DA SUBSTÂNCIA **SN1**



A substância **SN1** (FIGURA 10) apresentou em seu espectro de RMN de ^1H (FIGURA 11) sinais característicos de sete hidrogênios aromáticos, distribuídos em dois sistemas de spin. Em um deles observou-se dois multipletos em δ_{H} 8,31 (H-5 e H-8) e δ_{H} 7,79 (H-6 e H-7), integrando para dois hidrogênios cada, o que leva à dedução de um anel aromático 1,2-dissubstituído. Os outros três sinais em δ_{H} 8,22 d ($J = 7,9$ Hz; H-4), δ_{H} 8,11 dq ($J = 1,8; 0,6$ Hz; H-1) e δ_{H} 7,60 ddq ($J = 7,9; 1,8; 0,6$ Hz; H-3) sugeriram um anel aromático 1,2,4-trissubstituído. Além disso, foi observado um simpleto em δ_{H} 2,54 integrando para três hidrogênios, característico de hidrogênios de um grupo metila ligado a anel aromático. Esses dados apontaram para uma metilantraquinona.

FIGURA 11 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE **SN1** (CDCl_3 , 600 MHz)FIGURA 12 - AMPLIAÇÕES DOS SINAIS DO ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE **SN1**

A análise do mapa de correlação a ligação direta ^1H - ^{13}C (FIGURA 13) indicou os carbonos ligados a seus respectivos hidrogênios. No mapa de correlação a longa distância (FIGURA 14) foi observado que os hidrogênios em δ_{H} 8,31 *m* (H-5 e H-8) apresentaram correlações com os carbonos em δ_{C} 134,2 (C-6 e C-7) e δ_{C} 133,8 (C-10'), e os hidrogênios em δ_{H} 7,79 (H-6 e H-7) correlacionavam com os carbonos em δ_{C} 127,3 (C-5 e C-8) e com um carbono quaternário em δ_{C} 133,4 (C-8'). Além disso, através das correlações dos hidrogênios H-1 e H-4 foi observado a presença de duas carbonilas de cetona α - β -insaturada em δ_{C} 183,0 (C-10) e δ_{C} 183,7 (C-9). A posição do grupo metila em C-2 foi determinada pelas correlações dos hidrogênios deste grupo com os carbonos em δ_{C} 127,5 (C-1), δ_{C} 145,5 (C-2) e δ_{C} 135,1 (C-3) (FIGURA 15, TABELA 18).

FIGURA 13 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LIGAÇÃO DIRETA ^1H - ^{13}C DE **SN1** (CDCl_3 , 600 MHz)

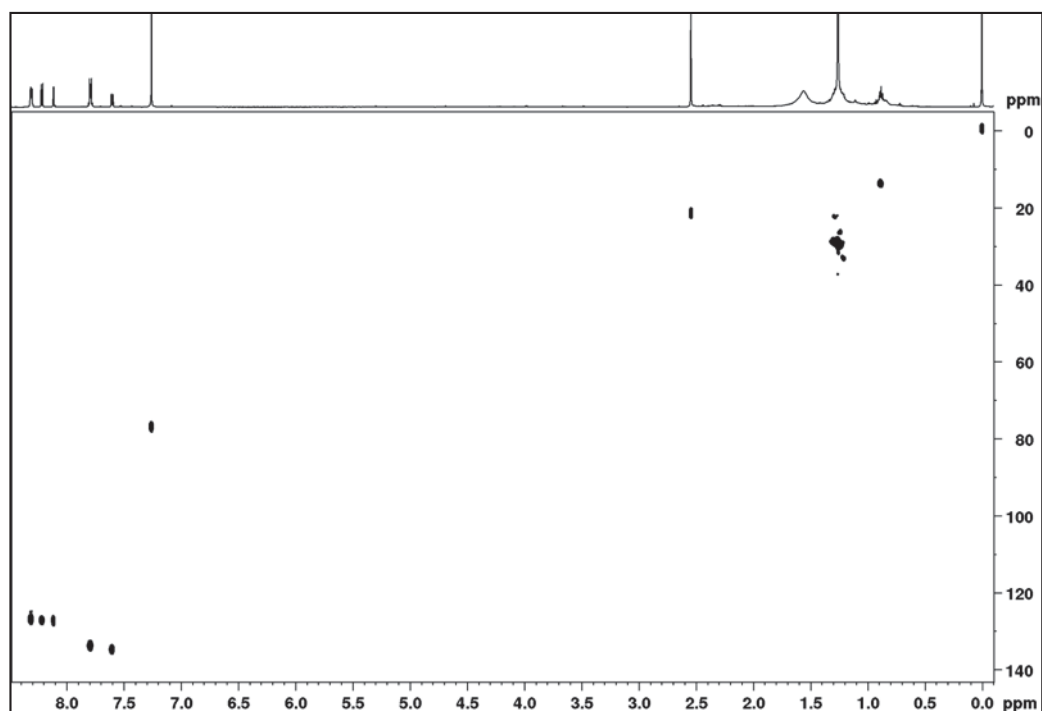
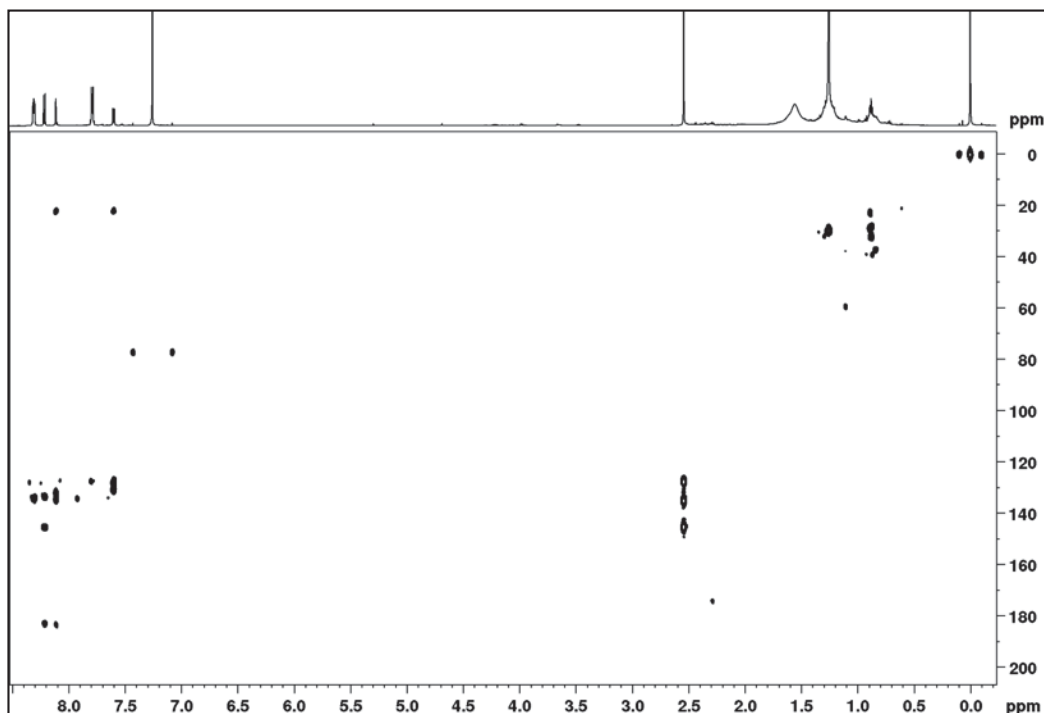
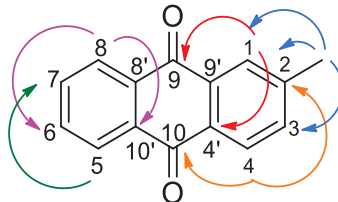


FIGURA 14 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LONGA DISTÂNCIA ^1H - ^{13}C DE **SN1** (CDCl_3 , 600 MHz)FIGURA 15 - ESTRUTURA E PRINCIPAIS CORRELAÇÕES NO HMBC DE **SN1**

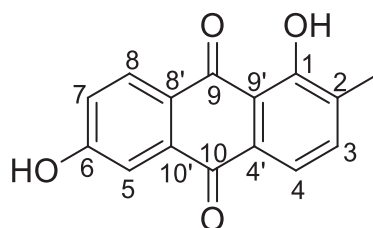
Dessa forma, **SN1** foi identificada como a 2-metilantraquinona, também conhecida como tectoquinona (MOREIRA et al., 2006). Essa substância já foi isolada de várias espécies de *Sinningia* (TABELA 2).

TABELA 18 – DADOS DE RMN DE **SN1** (CDCl₃, 600 MHz) E COMPARAÇÃO COM OS DADOS DA LITERATURA PARA A TECTOQUINONA (CDCl₃, 300 MHz, MOREIRA et al., 2006)

Posição	SN1			Tectoquinona	
	δ_c	δ_H ; mult. (J em Hz)	HMBC	δ_c	δ_H ; mult. (J em Hz)
1	127,5	8,11 dq (1,8; 0,6)	3; 4'; 9; CH ₃	127,4	8,11 d (1,3)
2	145,5	-	-	145,2	-
3	135,1	7,60 ddq (7,9; 1,8; 0,6)	1; 4; CH ₃	134,9	7,60 dd (8,0; 1,3)
4	127,6	8,22 d (7,9)	2; 9'; 10	127,5	8,20 d (8,0)
4'	131,2	-	-	131,3	-
5 e 8	127,3	8,30 – 8,33 m	6; 7; 10'	127,1	8,31 m
6 e 7	134,2	7,78 – 7,81 m	5; 8; 8'	133,9	7,79 m
8'	133,4	-	-	133,6	-
9	183,7	-	-	183,4	-
9'	133,4	-	-	133,4	-
10	183,0	-	-	183,0	-
10'	133,8	-	-	133,6	-
CH ₃	21,8	2,54 s	1; 2; 3	21,9	2,54 s

5.1.2 Identificação da substância **SN2**

FIGURA 16 - ESTRUTURA DA SUBSTÂNCIA **SN2**



Para a identificação de **SN2** (FIGURA 16) foi observado em seu espectro de RMN de ¹H (FIGURA 17) cinco sinais característicos de hidrogênios aromáticos dispostos em dois sistemas de spin. Um deles apresentava dois dupletos em δ_H 8,18 ($J = 8,6$ Hz; H-8) e δ_H 7,52 ($J = 2,5$ Hz; H-5) e um duplo-dupletto em δ_H 7,16 ($J = 8,6$; 2,5 Hz; H-7), indicando a presença de um anel aromático 1,2,4-trissubstituído. O outro sistema de spin mostrava outros dois sinais de hidrogênios aromáticos em δ_H 7,67 (1H, d, $J = 7,6$ Hz; H-4) e δ_H 7,55 d ($J = 7,6$ Hz; H-3) com constantes de acoplamento característicos de hidrogênios em posição *orto*, levando a dedução de

outro anel aromático tetrassubstituído. Além disso, foi observado um simpleto em δ_H 2,34 com integral para três hidrogênios.

FIGURA 17 - ESPECTRO DE RMN DE 1H DE **SN2** (CH_3OH-d_4 , 400 MHz)

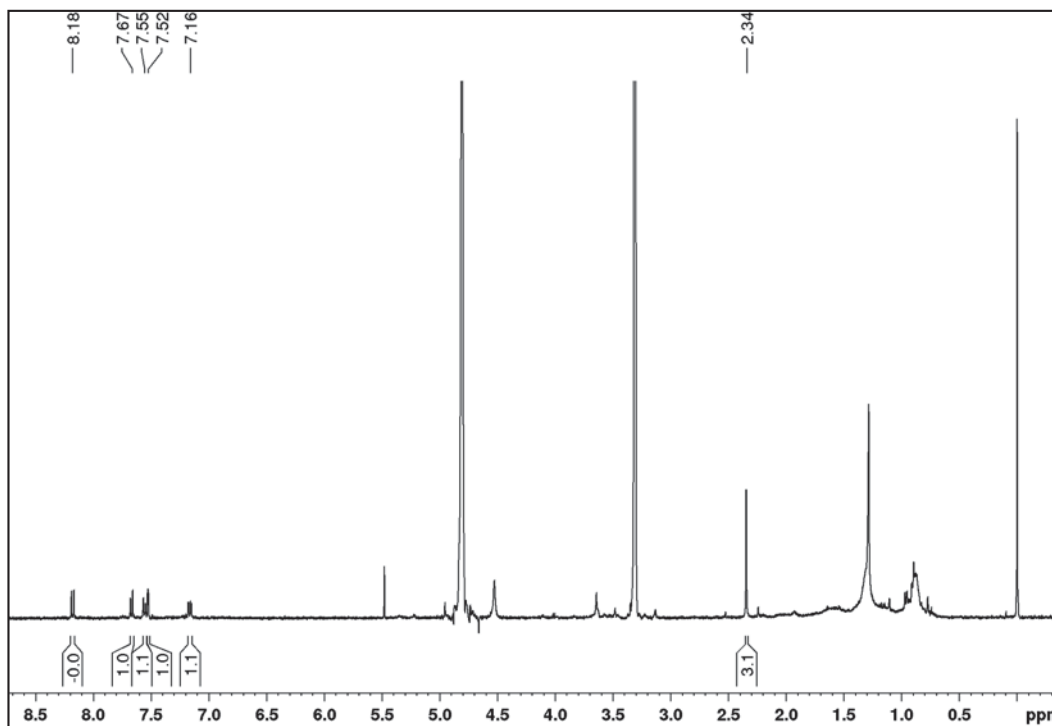
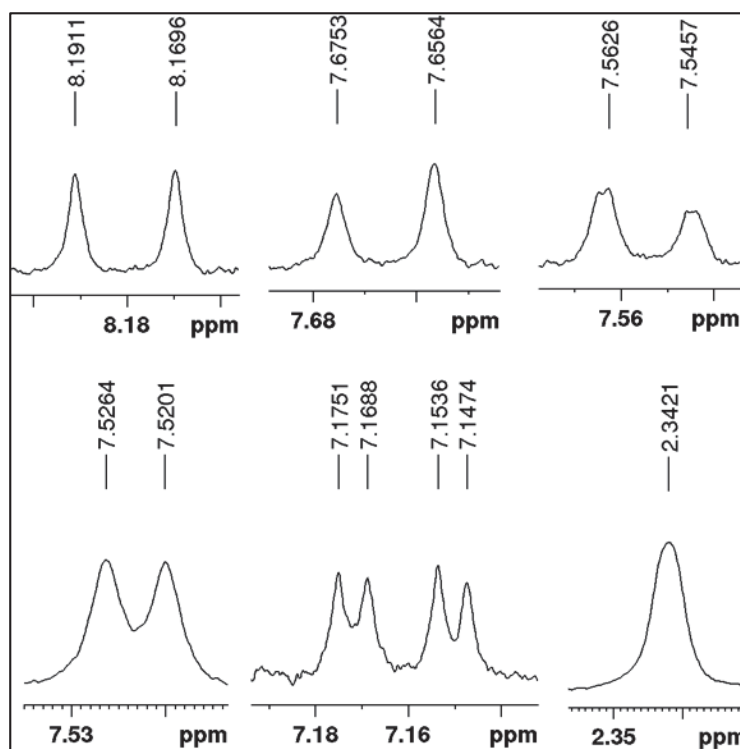


FIGURA 18 – AMPLIAÇÃO DOS SINAIS DO ESPECTRO DE RMN DE 1H DE **SN2**



Os padrões de substituição dos anéis aromáticos foram confirmados por meio das magnitudes e multiplicidades, e também através do mapa de correlação a longa distância (HMBC FIGURA 20), no qual se pode observar que o hidrogênio em δ_H 8,18 (H-8) mostra correlações com um carbono quaternário em δ_C 137,8 (C-10'), com um carbono oxigenado em δ_C 166,8 (C-6) e uma carbonila em δ_C 189,0 (C-9) que é característica de cetona α - β -insaturada. As correlações de δ_H 8,18 (H-5) revelam a presença de outro carbono quaternário em δ_C 126,3 (C-8') e outra carbonila de cetona em δ_C 184,2 (C-10). O hidrogênio em δ_H 7,55 (H-3) e os hidrogênios metílicos apresentaram correlação com um carbono oxigenado em δ_C 162,3 indicando a presença de uma hidroxila na posição C-1. Além da multiplicidade dos hidrogênios do anel, e das correlações no HMBC, há outra evidência da presença de um grupo hidroxila em C-1, que é o deslocamento químico do grupo metila. Quando não há substituintes em C-1, como em **SN1**, o sinal grupo metila é observado em torno de δ_H 2,5 no espectro de RMN de 1H , e em torno de δ_C 22,0 no espectro de RMN de ^{13}C (TABELA 18). Em **SN2**, esses sinais são observados em δ_H 2,34 e δ_C 16,0, respectivamente, devido ao efeito de proteção do grupo hidroxila (TABELA 19).

É esperado que essa hidroxila em C-1 esteja associada com a carbonila em C-9 através de uma ligação de hidrogênio. Essa situação dá origem a um sinal em torno de δ_H 11-13 no espectro de RMN de 1H . Aqui esse sinal não foi observado devido ao uso de metanol deuterado como solvente. Neste solvente ocorre troca entre o hidrogênio da hidroxila e o deutério do solvente, causando o desaparecimento do sinal da hidroxila e o surgimento de um sinal de HDO em torno de δ_H 4,8. Essas observações e as demais correlações levaram a identificação de **SN2** como sendo a 1,6-diidroxitectoquinona também conhecida como soranjidiol (RUKSILP et al., 2013).

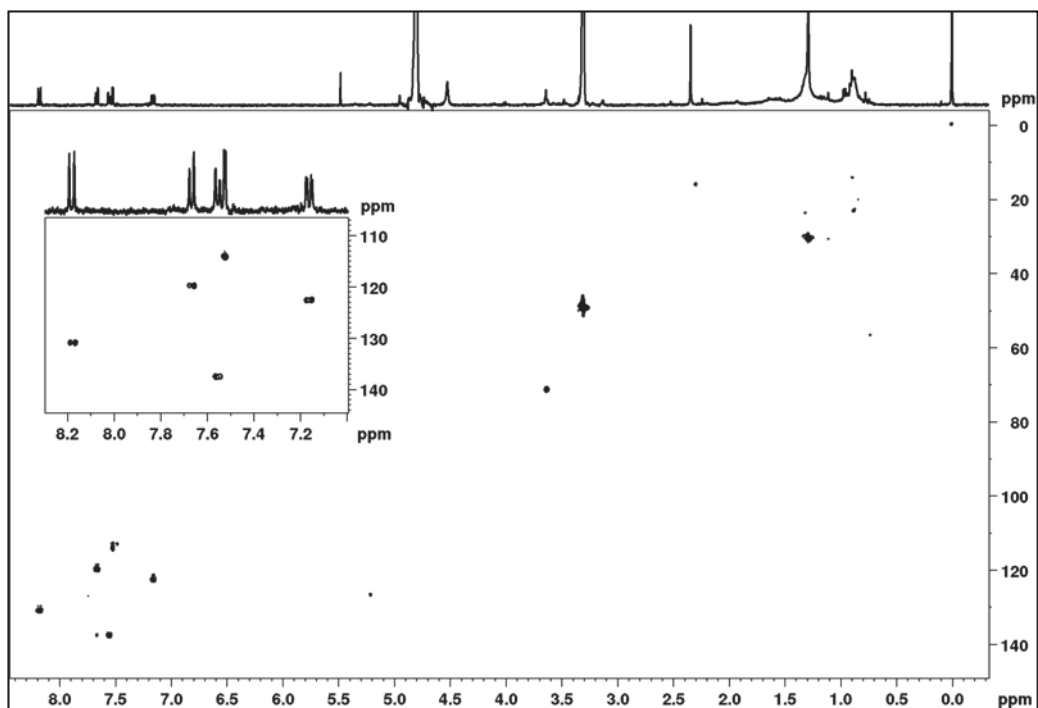
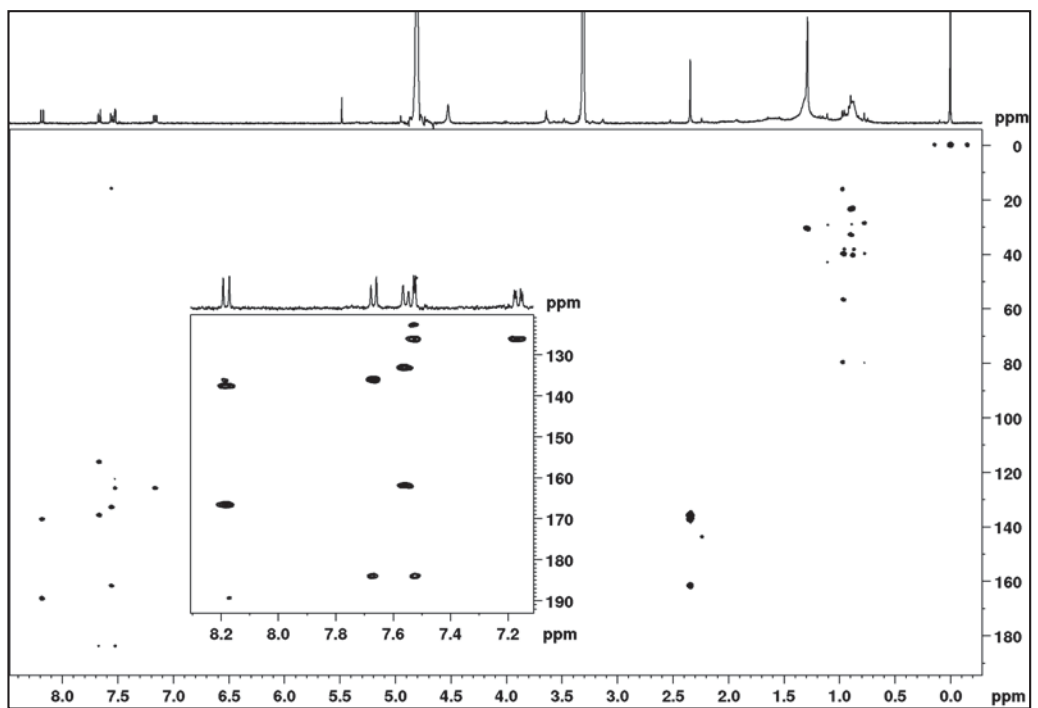
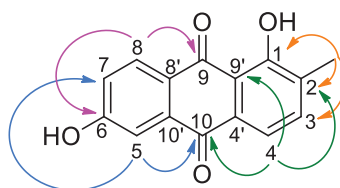
FIGURA 19 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LIGAÇÃO DIRETA ^1H - ^{13}C DE **SN2** ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 400 MHz)FIGURA 20 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LONGA DISTÂNCIA ^1H - ^{13}C DE **SN2** ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 400 MHz)

FIGURA 21 - ESTRUTURA E PRINCIPAIS CORRELAÇÕES NO HMBC DE **SN2**TABELA 19 - DADOS DE RMN DE **SN2** ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 400 MHz) E COMPARAÇÃO COM OS DADOS DA LITERATURA PARA A 1,6-DIIDROXITECTOQUINONA ($\text{CH}_3)_2\text{CO}-d_6$, 400 MHz; RUKSILP et al., 2013)

Posição	SN2			1,6-diidroxitectoquinona	
	δ_c	δ_H ; mult. (J em Hz)	HMBC	δ_c	δ_H ; mult. (J em Hz)
1	162,3	-	-	160,3	-
2	136,3	-	-	136,0	-
3	137,6	7,55 d (7,6)	1; 4'; CH_3	132,1	7,65 d (2,4)
4	119,7	7,67 d (7,6)	2; 9'; 10	118,5	7,66 d (2,4)
4'	133,3	-	-	135,0	-
5	113,9	7,52 d (2,5)	8'; 7; 10	112,2	7,59 d (1,1)
6	166,8	-	-	163,3	-
7	122,7	7,16 dd (8,6; 2,5)	8'	126,8	7,30 dd (8,4; 1,1)
8	131,0	8,18 d (8,6)	6; 9; 10'	129,3	8,18 d (8,4)
8'	126,3	-	-	127,0	-
9	189,0	-	-	188,0	-
9'	116,5	-	-	112,5	-
10	184,2	-	-	181,3	-
10'	137,8	-	-	137,0	-
CH_3	16,0	2,34 s	1; 2; 3	14,6	2,32 s
1-OH	-	-	-	-	13,17 s

5.2 NAFTOQUINONAS

Naftoquinonas são substâncias estruturalmente derivadas do naftaleno, classificadas como 1,2-naftoquinona ou 1,4-naftoquinona dependendo da posição dos grupos carbonila. As naftoquinonas de Gesneriaceae têm um esqueleto básico de 15 carbonos devido à presença de um grupo prenila. Este grupo pode estar ciclizado ou não, de modo que há vários subgrupos de naftoquinonas preniladas.

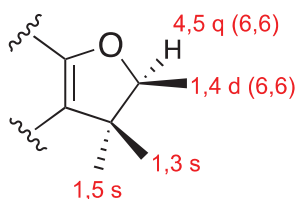
Neste trabalho foram identificadas onze naftoquinonas, todas preniladas, sendo cinco inéditas na literatura (**SN3**, **SN7**, **SN9**, **SN10** e **SN11**). Na maioria das naftoquinonas isoladas o grupo prenila está ciclizado em um anel de cinco membros, formando o grupo 2,3,3-trimetil-2,3-diidrofurano. Entretanto, em duas das naftoquinonas isoladas, **SN11** (5,6,7-trimetoxidunnio) e **SN12** (6,8-diidroxi-7-metoxi-2-O-metildunnio) o grupo prenila não está ciclizado, formando o grupo 3,3-dimetilalila.

5.2.1 Naftoquinonas contendo o grupo 2,3,3-trimetil-2,3-diidrofurano

A caracterização do grupo 2,3,3-trimetil-2,3-diidrofurano através do espectro de RMN de ^1H é feita baseando-se nas multiplicidades e deslocamentos químicos dos grupos metila, sendo dois simpletos com deslocamentos em torno de δ_{H} 1,5 e 1,3 e um duplete em δ_{H} 1,4, além de um sinal de hidrogênio oximetínico como um quarteto em torno de δ_{H} 4,5.

Os grupos metilas que estão do mesmo lado apresentam deslocamentos químicos menores (δ_{H} 1,4 e 1,3) em relação ao de lado oposto (δ_{H} 1,5), devido a proximidade dos grupos metilas (efeito de compressão) (FIGURA 22). Portanto a orientação espacial relativa dos grupos metila foi definida pelos seus deslocamentos químicos. A determinação da configuração absoluta será discutida no item 5.2.1.9 (p.148).

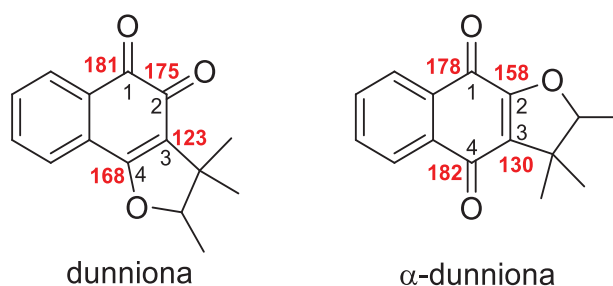
FIGURA 22 - ESTRUTURA E DESLOCAMENTOS QUÍMICOS DE RMN DE ^1H CARACTERÍSTICOS DO GRUPO 2,3,3-TRIMETIL-2,3-DIIDROFURANO



As naftoquinonas contendo o grupo 2,3,3-trimetil-2,3-diidrofurano podem ser classificadas como dunnionas e α -dunnionas. Elas se diferenciam pela posição das carbonilas em 1,2 e 1,4 respectivamente, o que consequentemente altera a posição do grupo alifático. Por meio dos dados de RMN de ^{13}C é possível fazer a distinção entre as duas, observando os deslocamentos químicos dos carbonos C-1, C-2, C-3

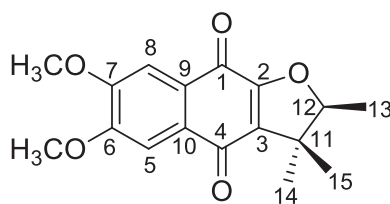
e C-4. A carbonila em C-1 na dunniona apresenta deslocamento aproximado de δ_c 181, e em C-2 está mais protegida em torno de δ_c 175. No entanto, na α -dunniona a carbonila mais protegida é a da posição C-1 (δ_c 178, aproximadamente), e o deslocamento em torno de δ_c 181 é característico de C-4. O deslocamento de C-3 é uma maneira fácil de distingui-las, e geralmente quando não é possível obter o espectro de RMN de ^{13}C , basta observar no HMBC a correlação dos hidrogênios metílicos com o carbono em C-3. Nas dunnionas C-3 apresenta deslocamento químico em torno de δ_c 123 e nas α -dunnionas em torno de δ_c 130 (FIGURA 23).

FIGURA 23 - ESTRUTURA E DESLOCAMENTOS QUÍMICOS DE RMN DE ^{13}C CARACTERÍSTICOS DA DUNNIONA E α -DUNNIONA

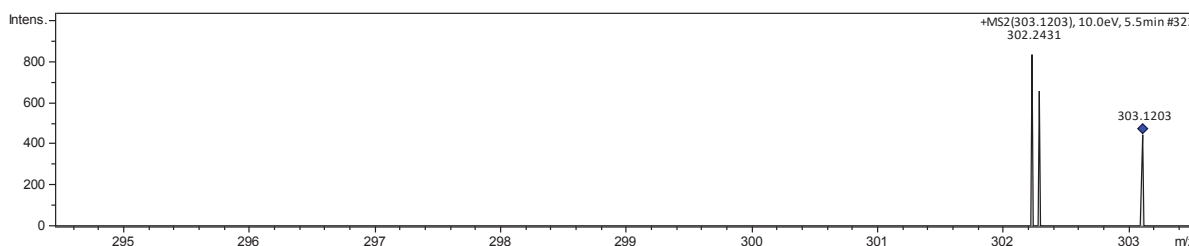
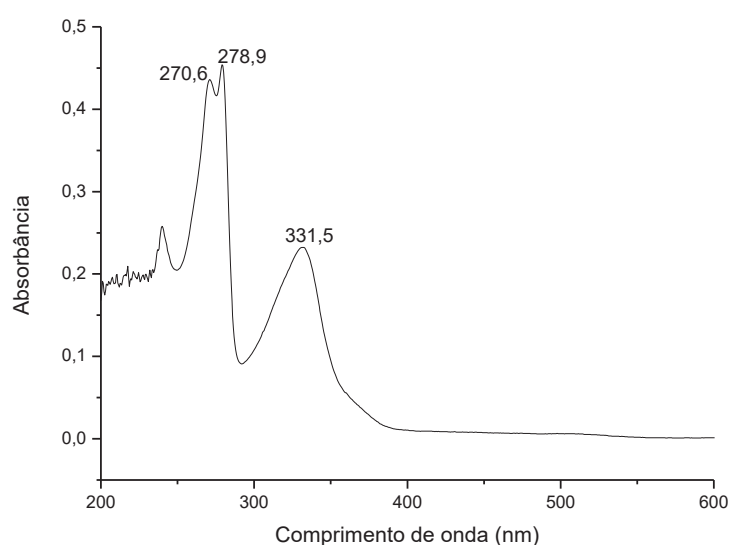


5.2.1.1 Determinação estrutural de **SN3**

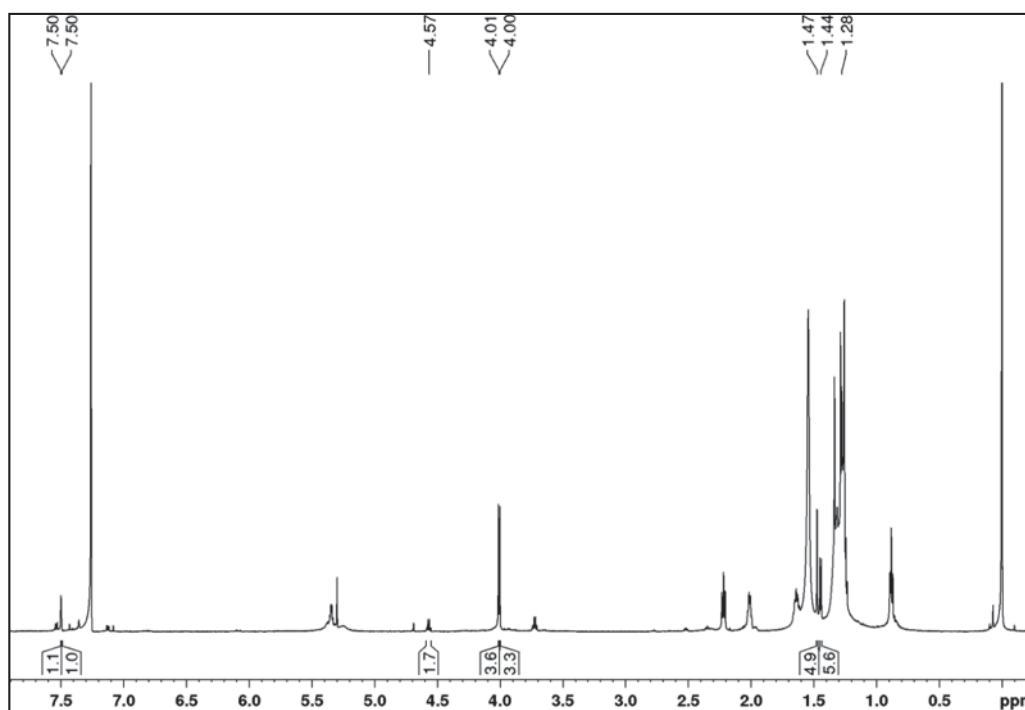
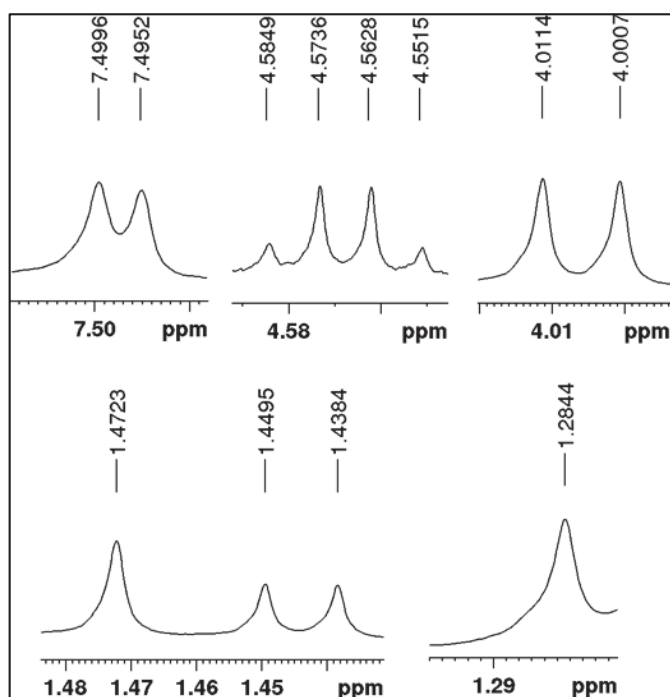
FIGURA 24 - ESTRUTURA DA SUBSTÂNCIA **SN3**



A substância **SN3** (FIGURA 24) foi isolada como um sólido amarelo, com fórmula molecular $C_{17}H_{18}O_5$, obtida através do espectro de massas de alta resolução que mostrou um pico em m/z 303,1203 $[M + H]^+$ (calcd. 303,1232 para $C_{17}H_{19}O_5$) (FIGURA 25). O espectro de absorção na região do ultravioleta e visível (UV-vis) de **SN3** apresentou bandas na região entre 240 a 332 nm características de cromóforos insaturados ou aromáticos (FIGURA 26).

FIGURA 25 - ESPECTRO DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO $[M + H]^+$ DE **SN3**FIGURA 26 - ESPECTRO DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO UV-VIS DE **SN3**

No espectro de RMN de ^1H de **SN3** (FIGURA 27) foram observados dois simples com deslocamentos químicos próximos, em δ_{H} 7,49 (H-8) e δ_{H} 7,50 (H-5), integrando para um hidrogênio cada, característicos de hidrogênios aromáticos em relação *para*. Outros dois simples em δ_{H} 4,00 e 4,01, com integral de três hidrogênios cada, são característicos de hidrogênios de grupamento metoxila. Ademais foram observados sinais referentes ao grupo 2,3-diidro-2,3,3-trimetilfurano, sendo eles um quarteto em δ_{H} 4,57 ($J = 6,6$ Hz; H-12), com integral de um hidrogênio, dois simples em δ_{H} 1,47 (H-14) e 1,28 (H-15), e um duplete em δ_{H} 1,44 ($J = 6,6$ Hz; H-13), integrando para três hidrogênios cada. Esses dados se mostraram coerentes com a fórmula molecular atribuída.

FIGURA 27 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE **SN3** (CDCl_3 , 600 MHz)FIGURA 28 - AMPLIAÇÃO DOS SINAIS DO ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE **SN3**

Por meio do mapa de correlação a ligação direta ^1H - ^{13}C (HSQC, FIGURA 29) atribuiu-se os carbonos a seus respectivos hidrogênios. No mapa de correlação à longa distância ^1H - ^{13}C (HMBC, FIGURA 30) notou-se que o hidrogênio em δ_{H} 7,49 (H-8) apresentava correlação com um carbono carbonílico em δ_{C} 178,0, que é

característico de C-1 no esqueleto de α -dunnionas (1,4-naftoquinonas) (INOUE et al., 1984). Por outro lado, o hidrogênio em δ_H 7,50, que foi atribuído como H-5, correlacionava-se com outro carbono carbonílico em δ_C 181,9, que foi atribuído ao grupo carbonila em C-4, confirmando ser um esqueleto de α -dunniona. A posição das metoxilas em C-6 e C-7 foi deduzida por meio da presença de apenas dois hidrogênios aromáticos (H-5 e H-8) que estariam em uma relação *para* entre eles, mostrado por suas correlações, e também pelas correlações destes com os carbonos em δ_C 153,0 (C-6 e C-7).

FIGURA 29 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LIGAÇÃO DIRETA 1H - ^{13}C DE **SN3** ($CDCl_3$, 600 MHz)

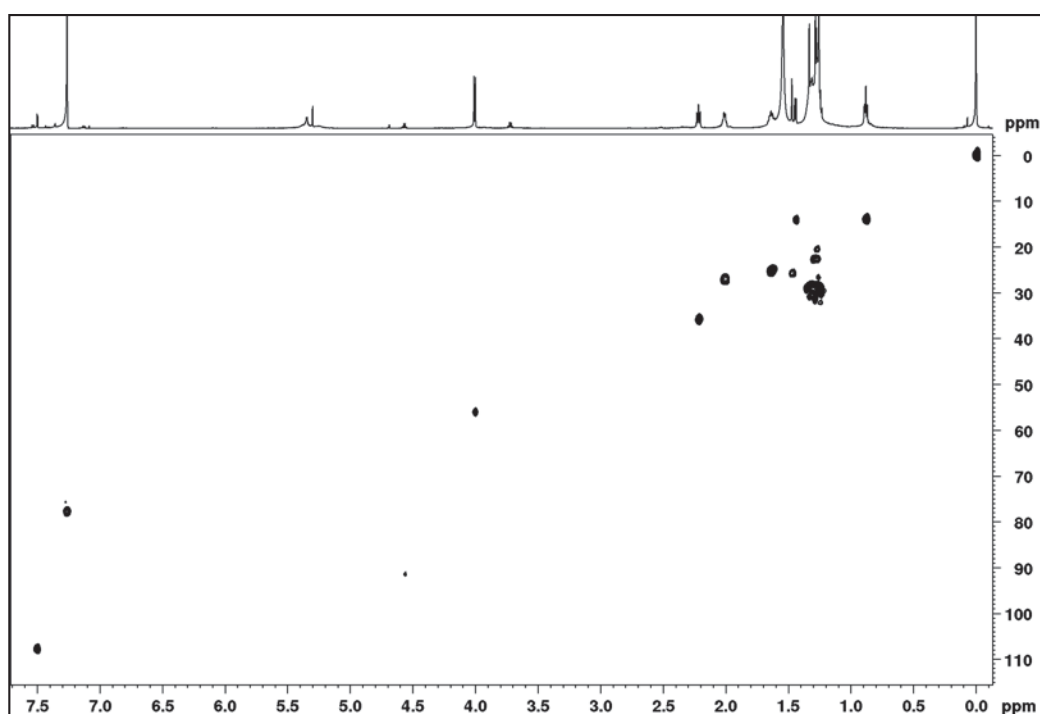
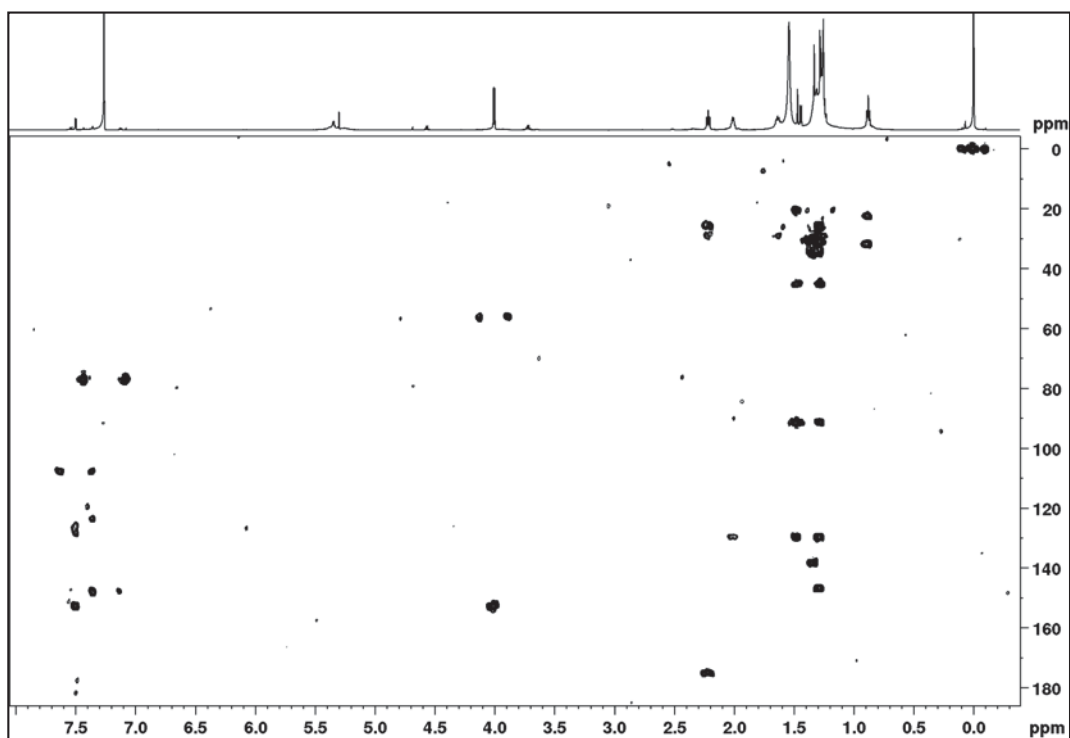


FIGURA 30 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LONGA DISTÂNCIA ^1H - ^{13}C DE **SN3** (CDCl_3 , 600 MHz)

A reunião dos dados obtidos (TABELA 20) nos levaram à estrutura de **SN3** identificada como 6,7-dimetoxi- α -dunniona, uma naftoquinona inédita na literatura.

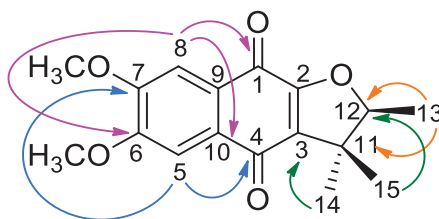
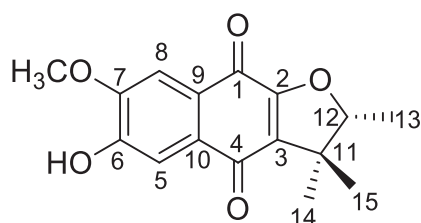
FIGURA 31 - ESTRUTURA E PRINCIPAIS CORRELAÇÕES NO HMBC DE **SN3**

TABELA 20 - DADOS DE RMN DE ^1H , ^{13}C E HMBC DE **SN3** (CDCl_3 , 600 MHz)

Posição	SN3		
	δ_{C}	δ_{H} ; mult. (<i>J</i> em Hz)	HMBC
1	178,0	-	-
2	n.o	-	-
3	130,0	-	-
4	181,9	-	-
5	108,0	7,50 s	4; 7; 9
6	153,0	-	-
7	153,0	-	-
8	108,0	7,49 s	1; 6; 10
9	125,9	-	-
10	128,3	-	-
11	45,3	-	-
12	91,6	4,57 q (6,6)	-
13	14,2	1,44 d (6,6)	11; 12
14	25,8	1,47 s	3; 11; 12; 15
15	20,6	1,28 s	3; 11; 12; 14
6-OCH ₃	56,3	4,01 s	6
7-OCH ₃	56,3	4,00 s	7

n.o.: não observado

5.2.1.2 Identificação da substância **SN4**FIGURA 32 - ESTRUTURA DA SUBSTÂNCIA **SN4**

A substância **SN4** (FIGURA 32) foi isolada como um sólido alaranjado. O seu espectro de RMN de ^1H (FIGURA 33) mostrou sinais semelhantes a substância anterior sendo eles: dois simpletos em δ_{H} 7,51 (H-8) e 7,53 (H-5), sinais referentes ao grupo 2,3-diidro-2,3,3-trimetilfurano δ_{H} 4,55 ($J = 6,6$ Hz; H-12), 1,46 (H-15), 1,27

(H-14), e 1,44 ($J = 6,6$ Hz; H-13). Foi observado outro simpleto em δ_H 4,02 com integral de três hidrogênios, característicos de hidrogênios de grupamento metoxila ligado a anel aromático, e um outro em δ_H 6,17, que pode ser associado com o hidrogênio de hidroxila. Esses dados sugeriram o mesmo esqueleto da substância anterior porém diferindo nos substituintes.

FIGURA 33 - ESPECTRO DE RMN DE 1H DE **SN4** ($CDCl_3$, 400 MHz)

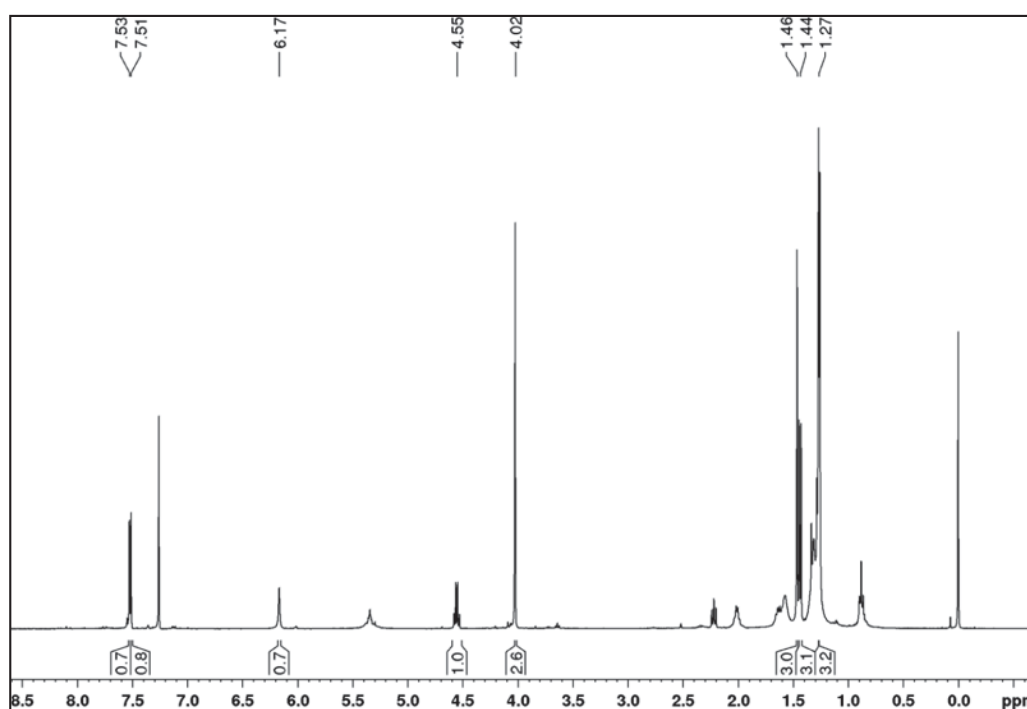
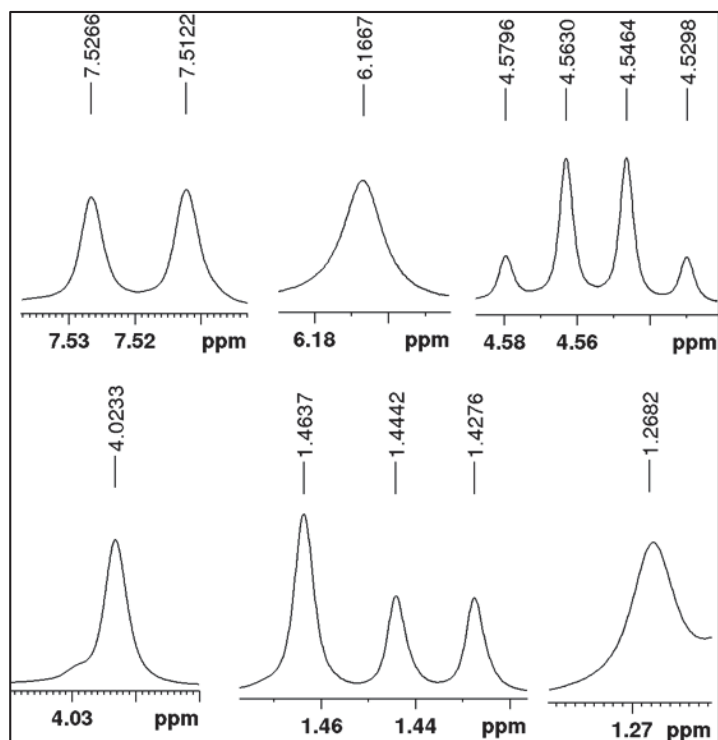
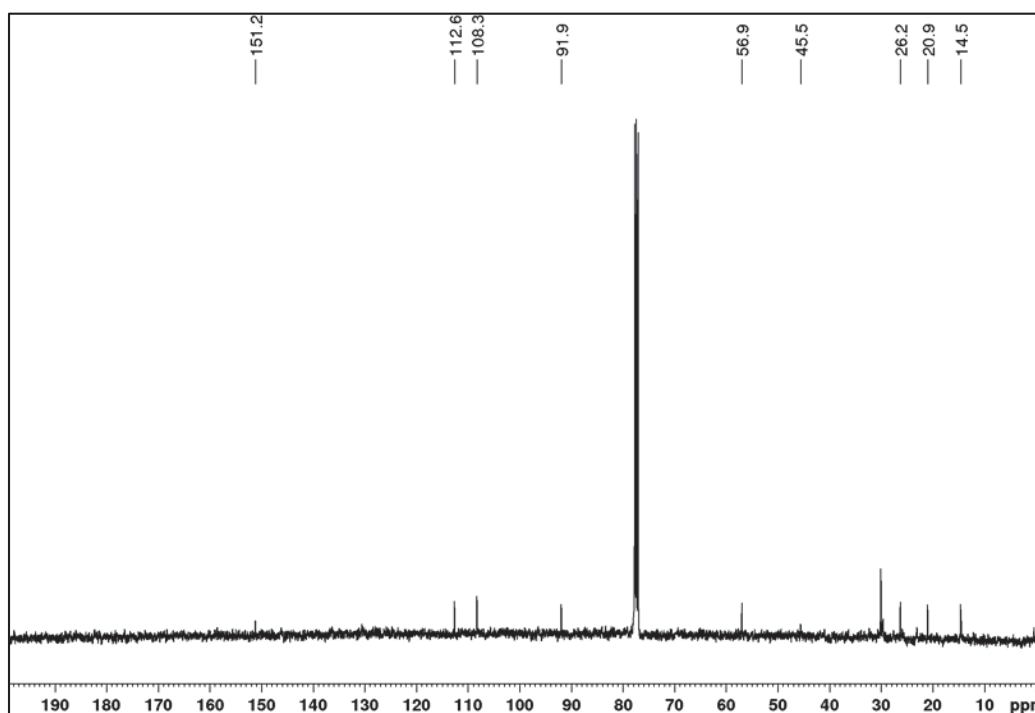


FIGURA 34 - AMPLIAÇÃO DOS SINAIS DO ESPECTRO DE RMN DE 1H DE **SN4**



No espectro de RMN de ^{13}C (FIGURA 35) foram observados os sinais do grupo diidrofurano em δ_{C} 14,5 (C-13), 20,9 (C-14), 26,2 (C-15), 45,5 (C-11) e 91,9 (C-12), além dos sinais de hidrogênios de anel aromático em δ_{C} 108,3 (C-8) e δ_{C} 112,6 (C-5) e um aromático oxigenado em δ_{C} 151,2 (C-6).

FIGURA 35 - ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ DE **SN4** (CDCl_3 , 100 MHz)



No mapa de correlação a ligação direta ^1H - ^{13}C (FIGURA 36) destaca-se que o hidrogênio do anel aromático em δ_{H} 7,51 (H-8) está ligado ao carbono δ_{C} 108,3 e o hidrogênio em δ_{H} 7,53 (H-5) está ligado ao carbono em δ_{C} 112,6. No mapa de correlação a longa distância (FIGURA 37) notou-se que o hidrogênio em δ_{H} 7,51 apresentava correlação com um carbono carbonílico em δ_{C} 178,2, e por outro lado, o hidrogênio em δ_{H} 7,53 correlacionava-se com outro carbono carbonílico em δ_{C} 181,5, indicando uma 1,4-naftoquinona do tipo α -dunniona (FIGURA 23, p.104).

Essas correlações permitem atribuir de maneira inequívoca os hidrogênios em δ_{H} 7,51 a C-8 e em δ_{H} 7,53 a C-5, pois o grupo carbonila em C-1 é mais protegido do que o grupo carbonila em C-4 em α -dunnionas. A posição da hidroxila no anel aromático foi dada pela correlação do hidrogênio em δ_{H} 6,17 com os carbonos em δ_{C} 151,2 (C-6) e 112,6 (C-5). Por outro lado, os hidrogênios do grupo metoxila correlacionaram-se com o carbono em δ_{C} 149,6, estabelecendo a posição deste grupamento em C-7.

FIGURA 36 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LIGAÇÃO DIRETA ^1H - ^{13}C DE **SN4** (CDCl_3 , 400 MHz)

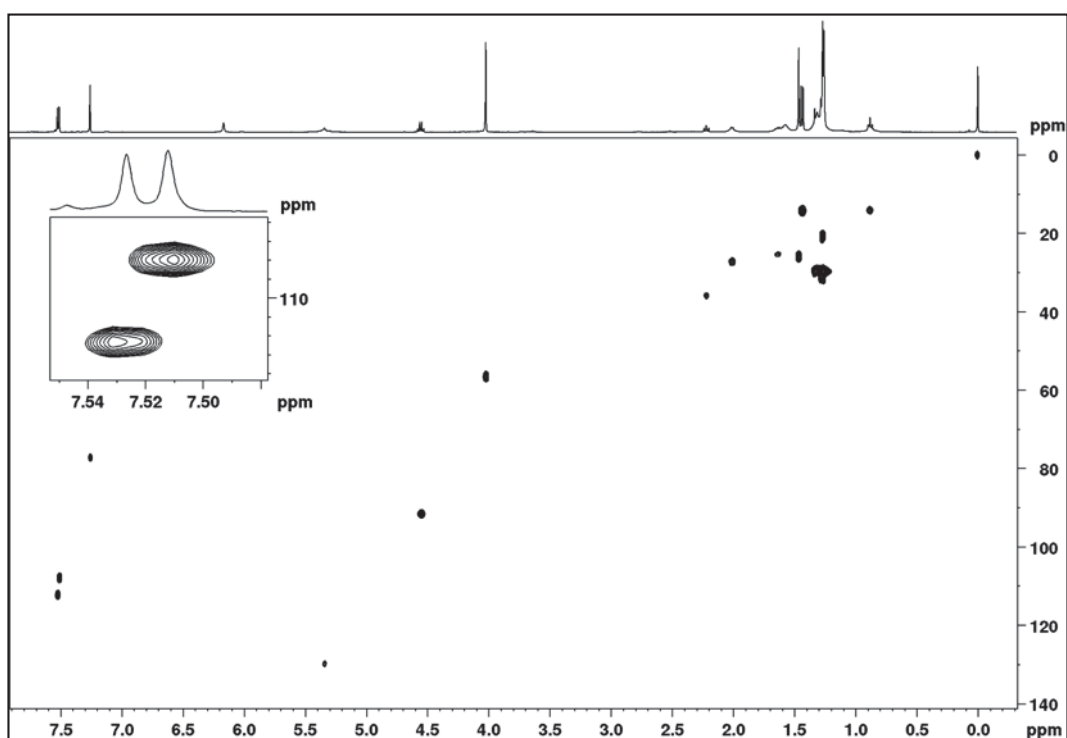
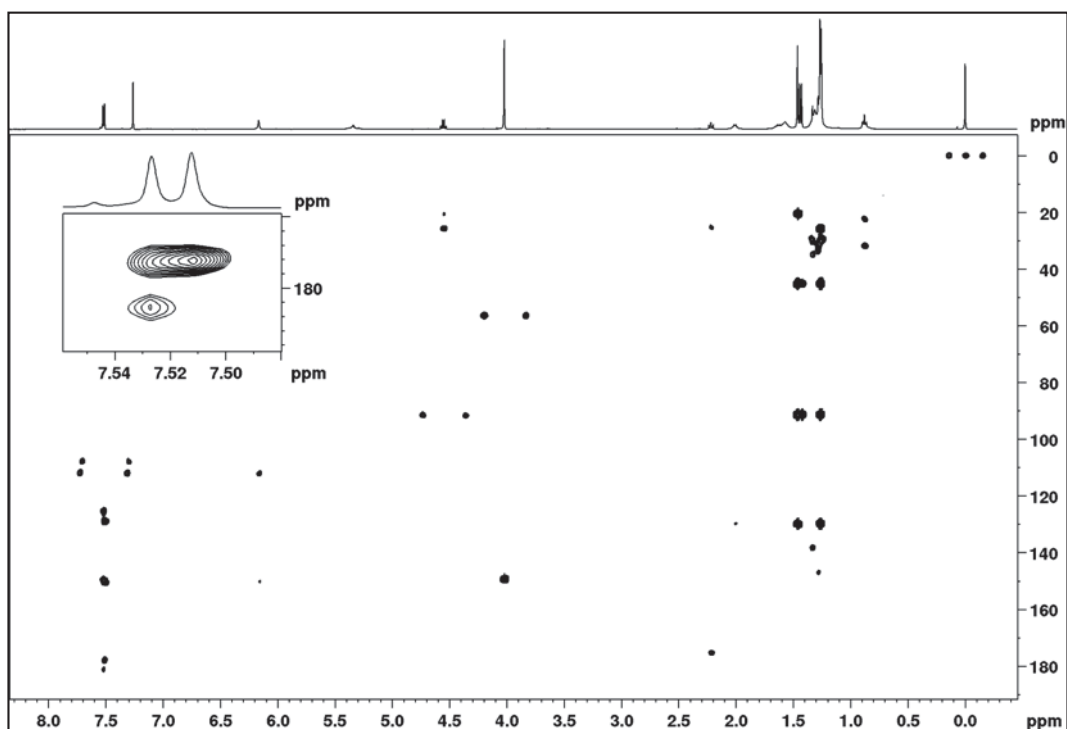


FIGURA 37 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LONGA DISTÂNCIA ^1H - ^{13}C DE **SN4** (CDCl_3 , 400 MHz)



Com esses dados (TABELA 21) e comparação com a literatura, **SN4** foi identificada como 6-hidroxi-7-metoxi- α -dunniona (SHERIDAN et al., 2011).

FIGURA 38 - ESTRUTURA E PRINCIPAIS CORRELAÇÕES NO HMBC DE **SN4**

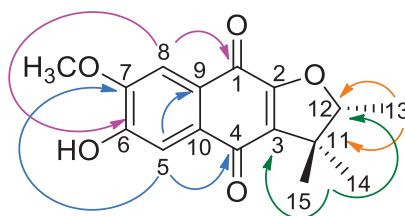


TABELA 21 - DADOS DE RMN DE **SN4** (400 MHz) E COMPARAÇÃO COM OS DADOS DA LITERATURA PARA A 6-HIDROXI-7-METOXI- α -DUNNIONA (SHERIDAN et al., 2011)

Pos.	SN4				6-hidroxi-7-metoxi- α -dunniona	
	CDCl ₃			(CH ₃) ₂ CO- <i>d</i> ₆		
	δ_c	δ_H ; mult. (<i>J</i> em Hz)	HMBC	δ_c	δ_H ; mult. (<i>J</i> em Hz)	
1	178,2	-	-	178,1	-	179,3
2	158,7	-	-	159,6	-	-
3	130,0	-	-	130,6	-	129,2
4	181,5	-	-	182,5	-	182,6

5	112,6	7,53 s	4; 7; 9	113,0	7,39 s	106,6	7,30
6	151,2	-	-	151,9	-	157,9	-
7	149,6	-	-	151,4	-	154,9	-
8	108,3	7,51 s	1; 6; 10	109,0	7,47 s	114,0	7,10
9	125,7	-	-	125,5	-	126,6	-
10	129,2	-	-	129,8	-	120,4	-
11	45,5	-	-	45,8	-	44,5	-
12	91,9	4,55 q (6,6)	15	91,8	4,57 q (6,6)	90,3	4,49 – 4,54
13	14,5	1,44 d (6,6)	11; 12	14,5	1,41 d (6,6)	12,6	1,40 – 1,42
14	20,9	1,27 s	3; 11; 12; 15	20,8	1,26 s	19,1	1,25
15	26,2	1,46 s	3; 11; 12; 14	26,2	1,44 s	24,5	1,44
7-OCH ₃	56,9	4,02 s	7	56,7	4,00 s	54,1	3,89
6-OH	-	6,17 s	5; 6	-	9,00 s	-	-

Os nossos dados diferem daqueles publicados anteriormente (SHERIDAN et al., 2011) provavelmente devido ao solvente utilizado, que não é informado no artigo original. É provável que os autores tenham usado um solvente mais polar do que o clorofórmio deuterado. Por isso, registramos também o espectro em acetona deuterada. Agora, obviamente os deslocamentos químicos mudaram no espectro de RMN de ^1H , embora continuem divergindo da literatura. Merece destaque o deslocamento químico do hidrogênio do grupo hidroxila o qual ficou mais desblindado (δ_{H} 9,00), enquanto que em contrapartida os hidrogênios do anel aromático ficaram mais blindados: δ_{H} 7,47 (H-8) e 7,39 (H-5). No RMN de ^{13}C os deslocamentos químicos são semelhantes em ambos os solventes utilizados.

FIGURA 39 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE **SN4** ($(\text{CH}_3)_2\text{CO}-d_6$, 400 MHz)

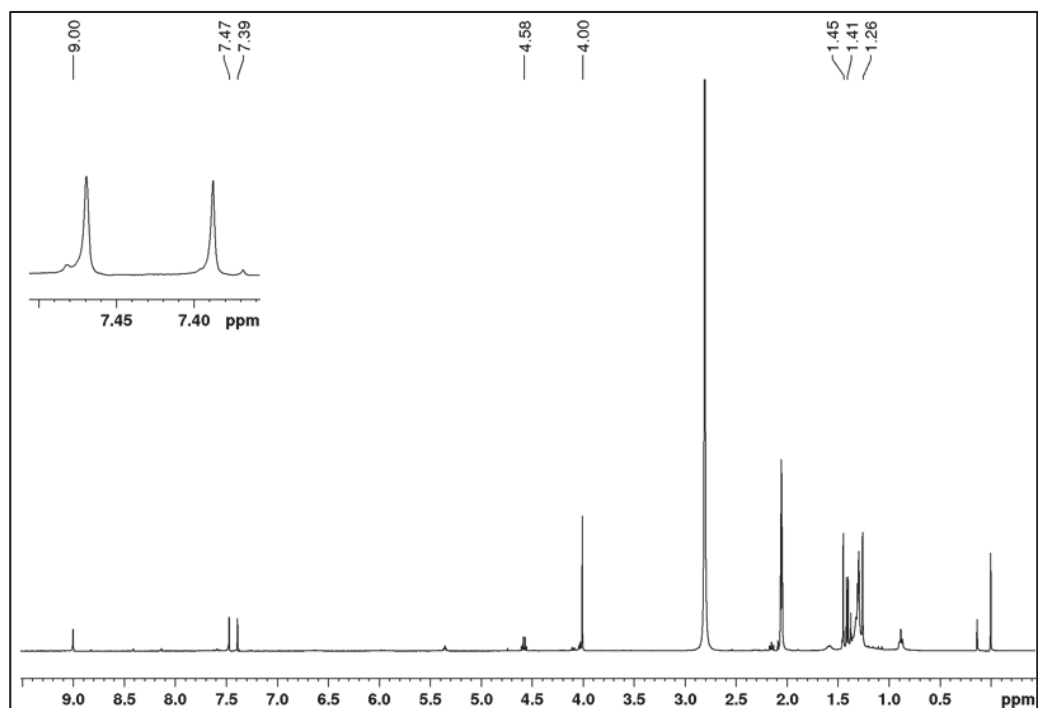
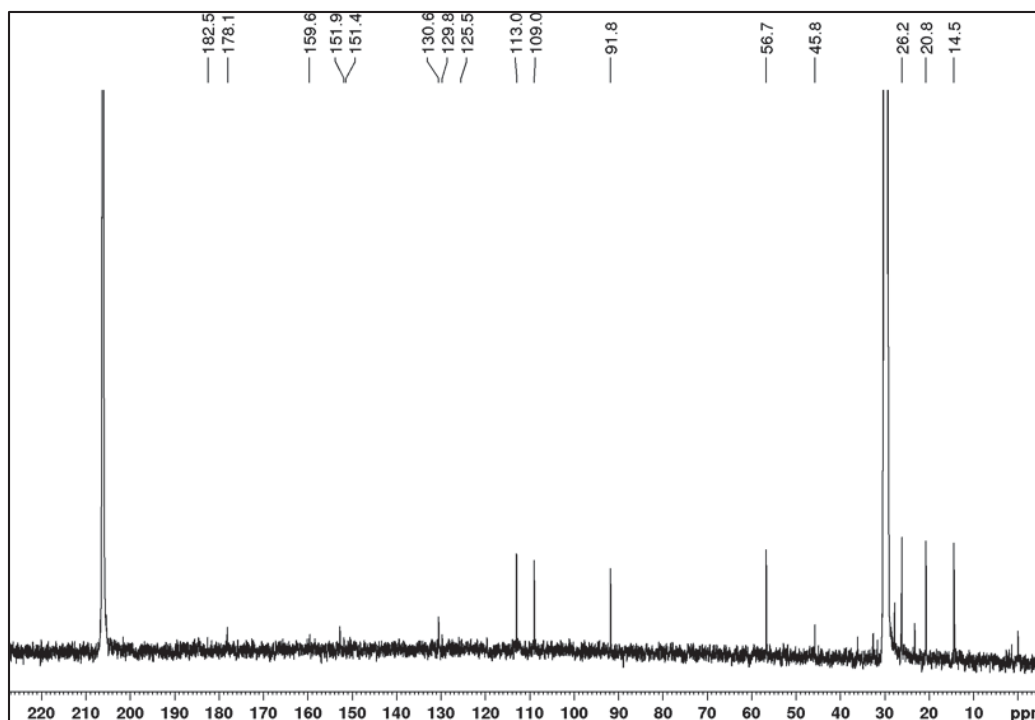
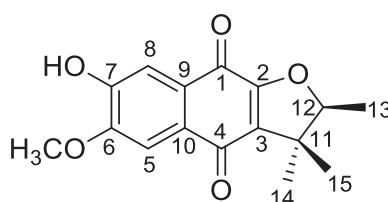


FIGURA 40 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE **SN4** ($(\text{CH}_3)_2\text{CO}-d_6$, 100 MHz)



5.2.1.3 Identificação da substância **SN5**

FIGURA 41 - ESTRUTURA DA SUBSTÂNCIA **SN5**



Os dados de RMN da naftoquinona **SN5** (FIGURA 41) apresentam grande similaridade com **SN4**, o que pode dificultar a identificação do isômero correto. Entretanto é possível distingui-los considerando principalmente os deslocamentos químicos dos hidrogênios do anel aromático (H-5 e H-8) e da hidroxila fenólica, além das correlações observadas no HMBC. No espectro de RMN de ^1H de **SN5** (FIGURA 42) os sinais de hidrogênios aromáticos são observados em δ_{H} 7,51 (H-5) e δ_{H} 7,55 (H-8) diferentemente de **SN4**, cujos sinais foram observados em δ_{H} 7,51 (H-8) e δ_{H} 7,53 (H-5). Notou-se também que o sinal de hidrogênio da hidroxila fenólica ficou mais protegido, em δ_{H} 6,03, quando comparado com **SN4**.

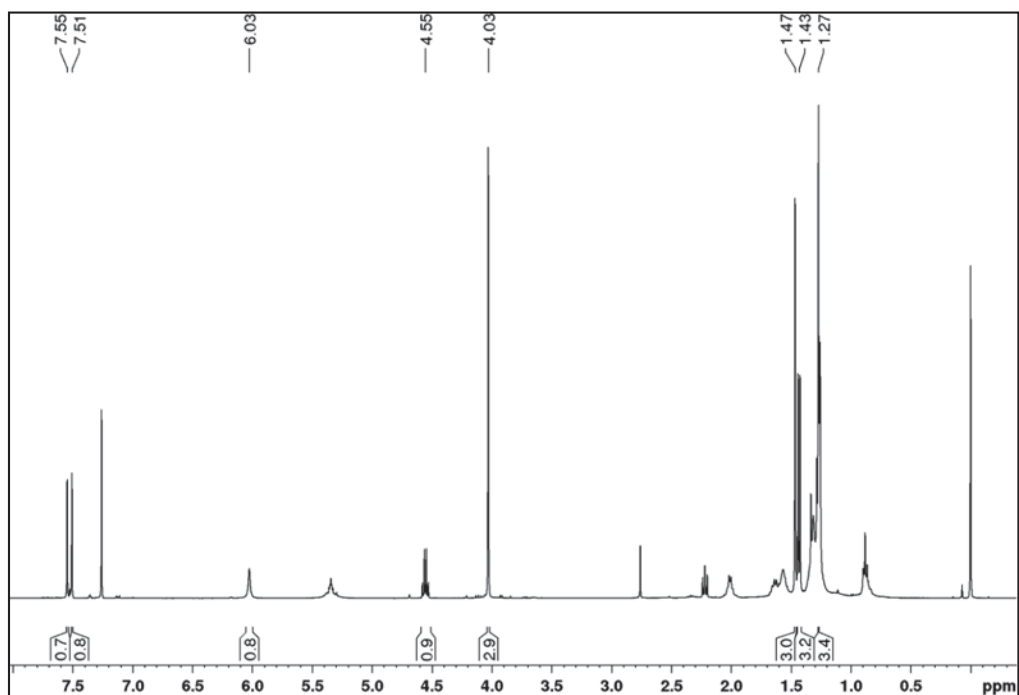
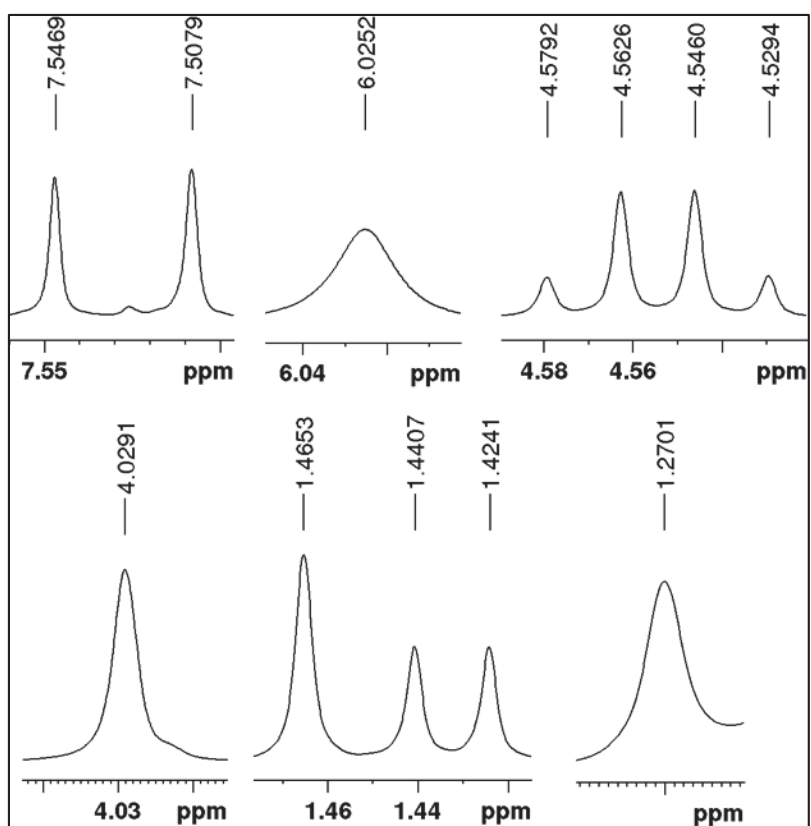
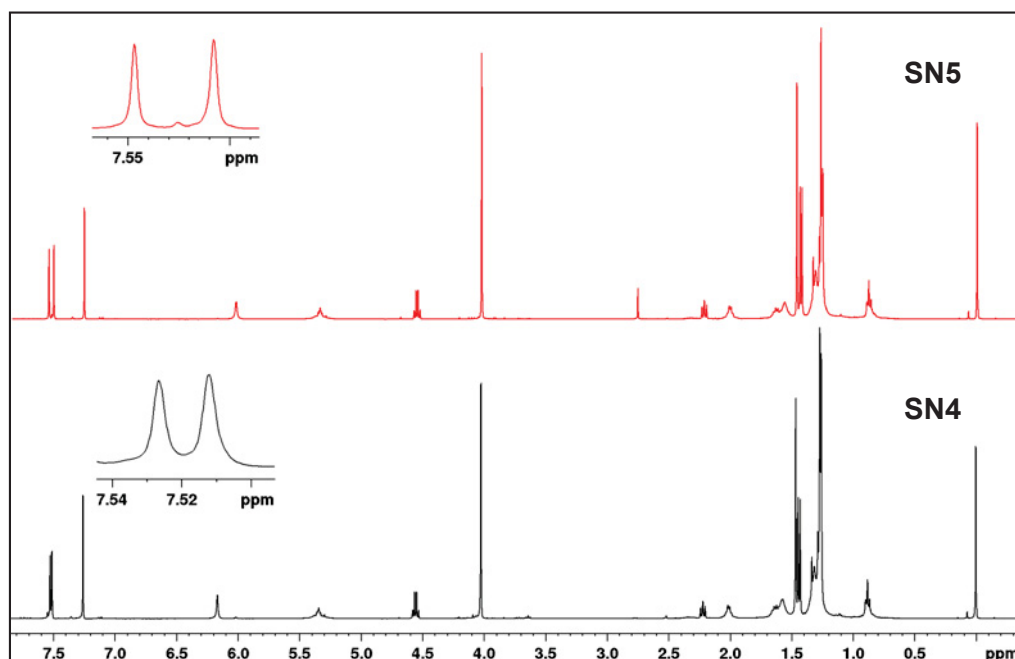
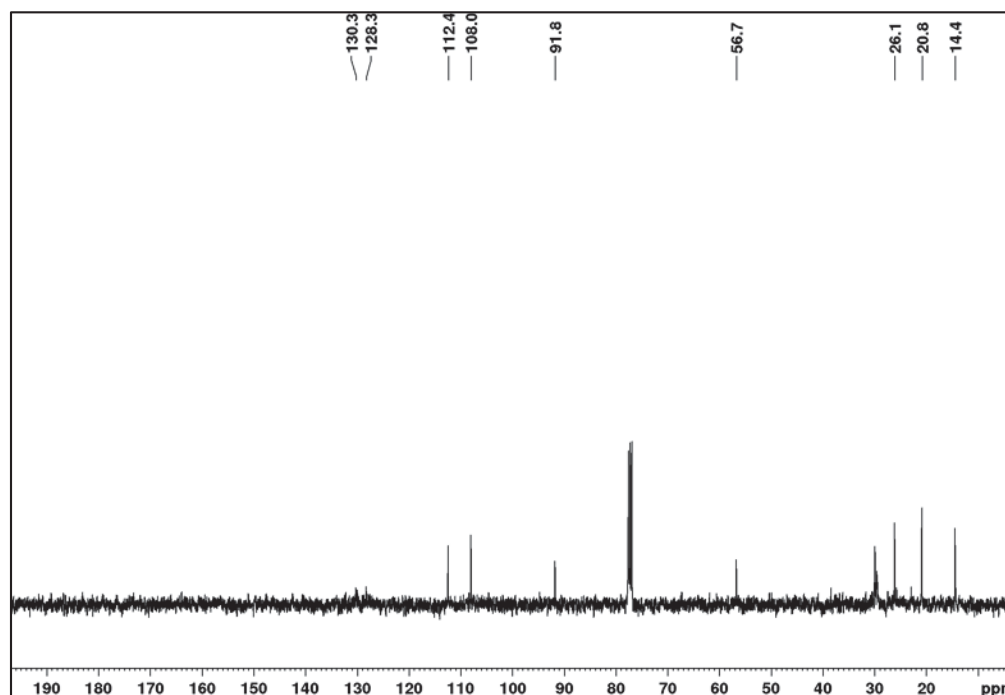
FIGURA 42 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE **SN5** (CDCl_3 , 400 MHz)FIGURA 43 - AMPLIAÇÃO DOS SINAIS DO ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE **SN5**

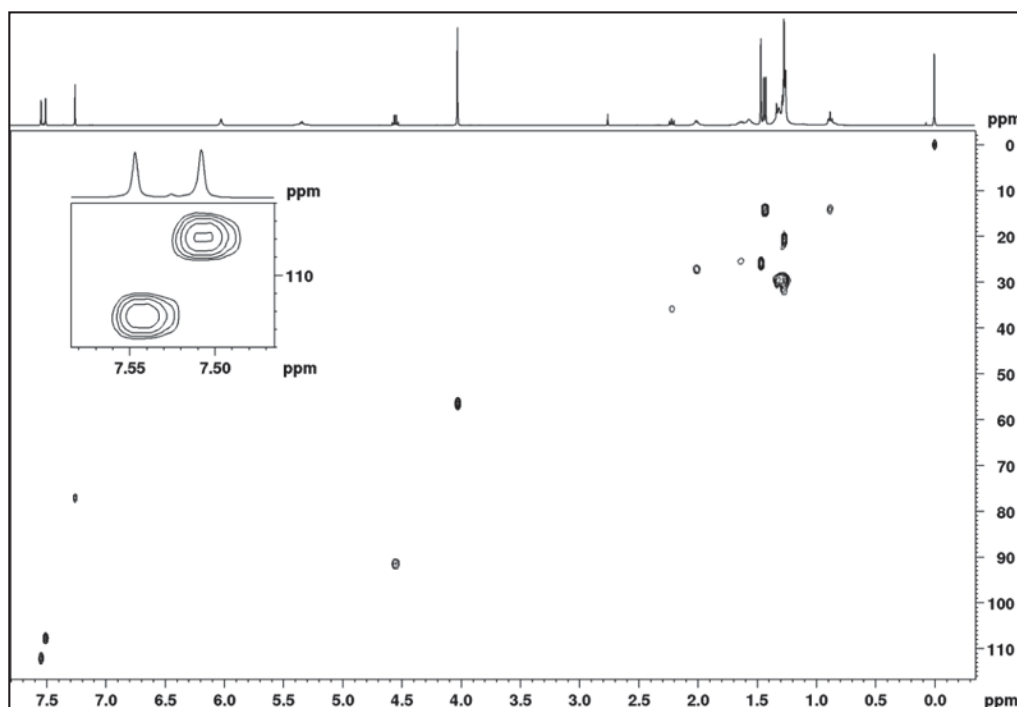
FIGURA 44 - COMPARAÇÃO ESPECTROS DE RMN DE ^1H DE **SN4** E **SN5** (CDCl_3 , 400 MHz)

No espectro de RMN de ^{13}C (FIGURA 45) destaca-se a presença dos carbonos característicos do grupo 2,3-diidro-2,3,3-trimetilfurano (δ_{C} 14,4 (C-13), 20,8 (C-14), 26,1 (C-15), 45,4 (C-11), 91,8 (C-12)) além de carbonos aromáticos em δ_{C} 108,0 (C-5) e δ_{C} 112,4 (C-8) e em δ_{C} 130,3 característico de C-3 em α -dunnionas.

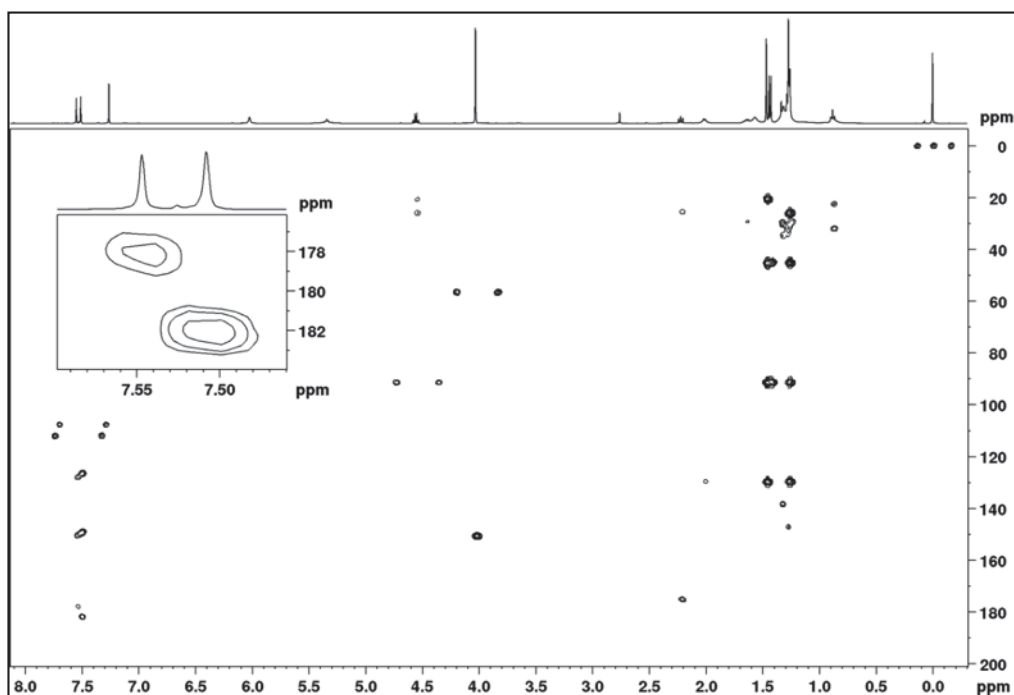
FIGURA 45 - ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ DE **SN5** (CDCl_3 , 100 MHz)

A análise do mapa de correlação a ligação direta (FIGURA 46) confirma a presença da hidroxila pela ausência de correlação do hidrogênio em δ_H 6,03, além do fato do hidrogênio do anel aromático em δ_H 7,51 estar ligado ao carbono em δ_C 108,0 (C-5), enquanto que o hidrogênio em δ_H 7,55 está ligado ao carbono em δ_C 112,3 (C-8).

FIGURA 46 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LIGAÇÃO DIRETA 1H - ^{13}C DE **SN5** ($CDCl_3$, 400 MHz)



O mapa de correlação a longa distância (FIGURA 47) mostra que o hidrogênio em δ_H 7,55 (H-8) correlaciona com os carbonos δ_C 150,9 (C-6), δ_C 128,4 (C-10) e uma carbonila em δ_C 178,3 que é característica de C-1 em naftoquinonas do tipo α -dunnionas (FIGURA 23, p.104). Por outro lado, H-5 apresentou correlação com os carbonos δ_C 149,5 (C-7), δ_C 126,7 (C-9) e com a carbonila em δ_C 181,9 (C-4).

FIGURA 47 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LONGA DISTÂNCIA ^1H - ^{13}C DE **SN5** (CDCl_3 , 400 MHz)

Essas e demais correlações observadas auxiliaram para a distinção entre **SN4** e **SN5**, levando a identificação de **SN5** como sendo 7-hidroxi-6-metoxi- α -dunniona, previamente isolada de *S. canescens* (VERDAN et al., 2014).

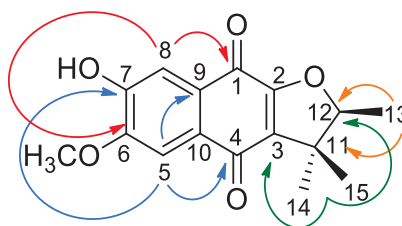
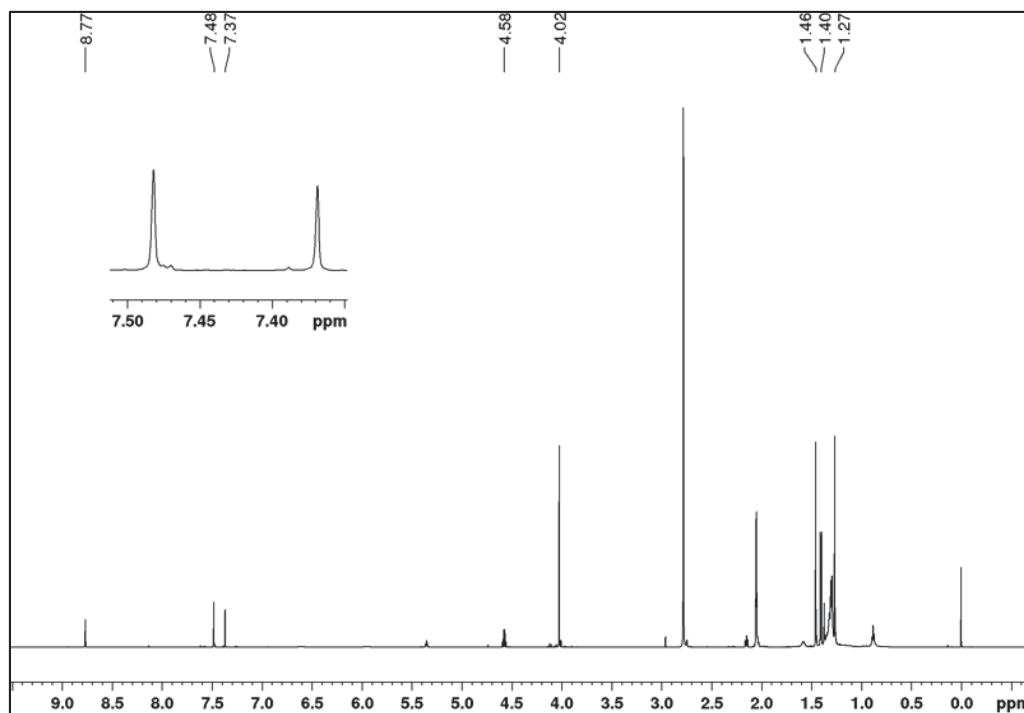
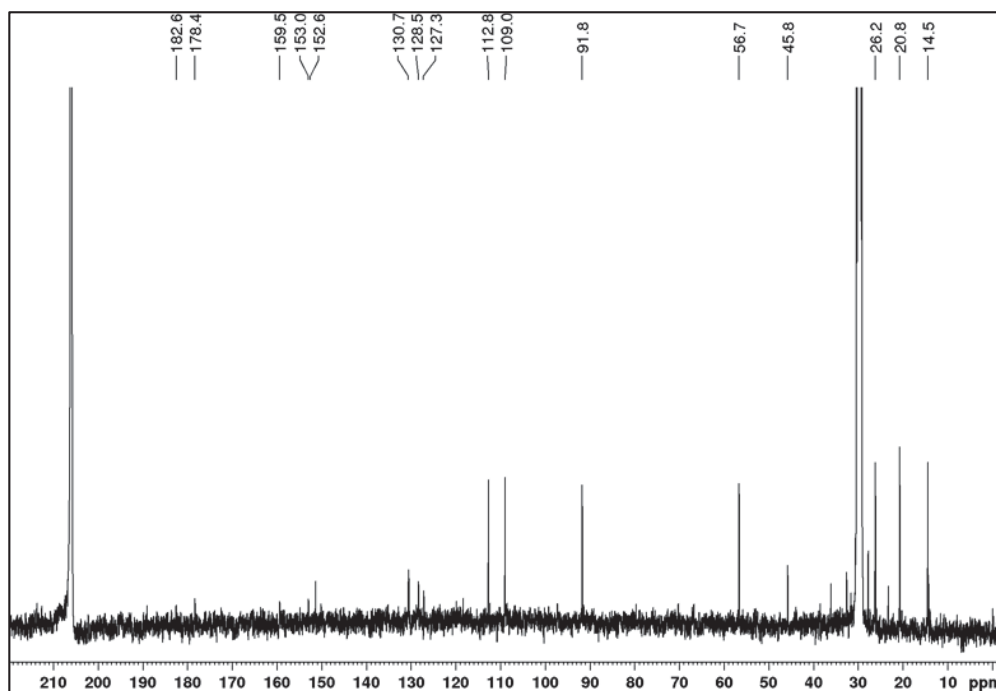
FIGURA 48 - ESTRUTURA E PRINCIPAIS CORRELAÇÕES NO HMBC DE **SN5**

TABELA 22 - DADOS DE RMN DE **SN5** (CDCl₃, 400 MHz; (CH₃)₂CO-*d*₆ 600 MHz) E COMPARAÇÃO COM OS DADOS DA LITERATURA PARA A 7-HIDROXI-6-METOXI- α -DUNNIONA (VERDAN et al., 2014)

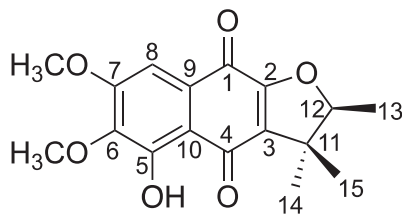
Pos.	SN5					7-hidroxi-6-metoxi- α -dunniona	
	CDCl ₃			(CH ₃) ₂ CO- <i>d</i> ₆		δ_c	δ_H ; mult. (J em Hz)
	δ_c	δ_H ; mult. (J em Hz)	HMBC	δ_c	δ_H ; mult. (J em Hz)		
1	178,3	-	-	178,4	-	177,9	-
2	158,8	-	-	159,5	-	158,7	-
3	130,1	-	-	130,7	-	130,0	-
4	181,9	-	-	182,6	-	182,1	-
5	108,0	7,51 s	4; 7; 9	109,0	7,48 s	107,7	7,52 s
6	150,9	-	-	153,0	-	150,9	-
7	149,5	-	-	152,6	-	149,2	-
8	112,4	7,55 s	1; 6; 10	112,8	7,37 s	112,2	7,55 s
9	126,7	-	-	127,3	-	126,4	-
10	128,4	-	-	128,5	-	128,0	-
11	45,4	-	-	45,8	-	45,1	-
12	91,6	4,55 q (6,6)	15	91,8	4,57 q (6,6)	91,5	4,56 q (6,6)
13	14,4	1,43 d (6,6)	11; 12	14,5	1,40 d (6,6)	14,2	1,42 d (6,6)
14	26,0	1,47 s	3;11; 12; 15	26,2	1,46 s	25,8	1, 47 s
15	20,6	1,27 s	3;11; 12; 14	20,8	1,26 s	20,6	1,27 s
6-OCH ₃	56,6	4,03 s	7	56,7	4,02 s	56,5	4,03 s
7-OH	-	6,03 s	5; 6	-	8,77 s	-	6,02 s

Para essa substância também foram obtidos os espectros de RMN em acetona deuterada, sendo que o sinal do hidrogênio do grupo hidroxila foi observado em δ_H 8,77 e os hidrogênios do anel aromático em δ_H 7,48 (H-5) e 7,37 (H-8). Os sinais de carbono são semelhantes aos obtidos em clorofórmio deuterado, em ambos os solventes utilizados, sendo que o carbono em *orto* aquele que está ligado ao grupo metoxila é mais blindado do que o carbono em *orto* aquele que está ligado ao grupo hidroxila.

FIGURA 49 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE **SN5** ($(\text{CH}_3)_2\text{CO}-d_6$, 600 MHz)FIGURA 50 - ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ DE **SN5** ($(\text{CH}_3)_2\text{CO}-d_6$, 100 MHz)

5.2.1.4 Identificação da substância **SN6**

FIGURA 51 - ESTRUTURA DA SUBSTÂNCIA **SN6**



A substância **SN6** (FIGURA 50) foi isolada como um sólido alaranjado. O seu espectro de RMN de ^1H (FIGURA 52) difere das substâncias anteriores pela presença de apenas um sinal na região de hidrogênios de anéis aromáticos em δ_{H} 7,26, sugerindo um anel aromático pentassubstituído. Notou-se também dois singletos, atribuídos a hidrogênios de grupos metoxila, em δ_{H} 3,99 e δ_{H} 3,98, e outro singlete em δ_{H} 12,57, típico de hidrogênio de grupo hidroxila em ligação intramolecular de hidrogênio.

FIGURA 52 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE **SN6** (CDCl_3 , 600 MHz)

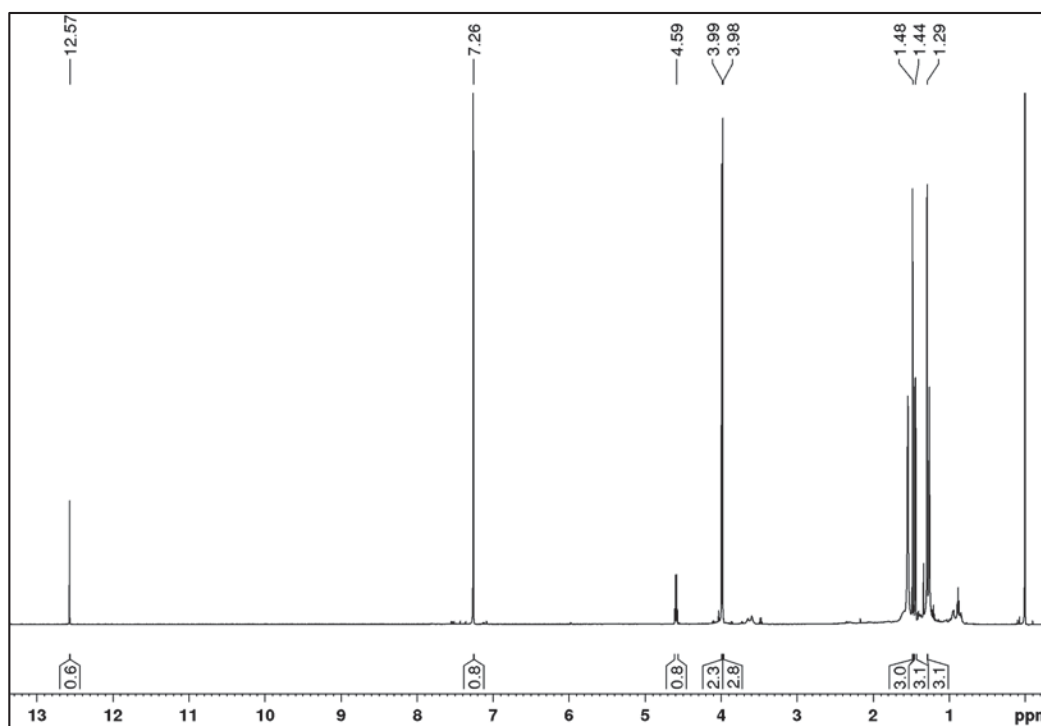
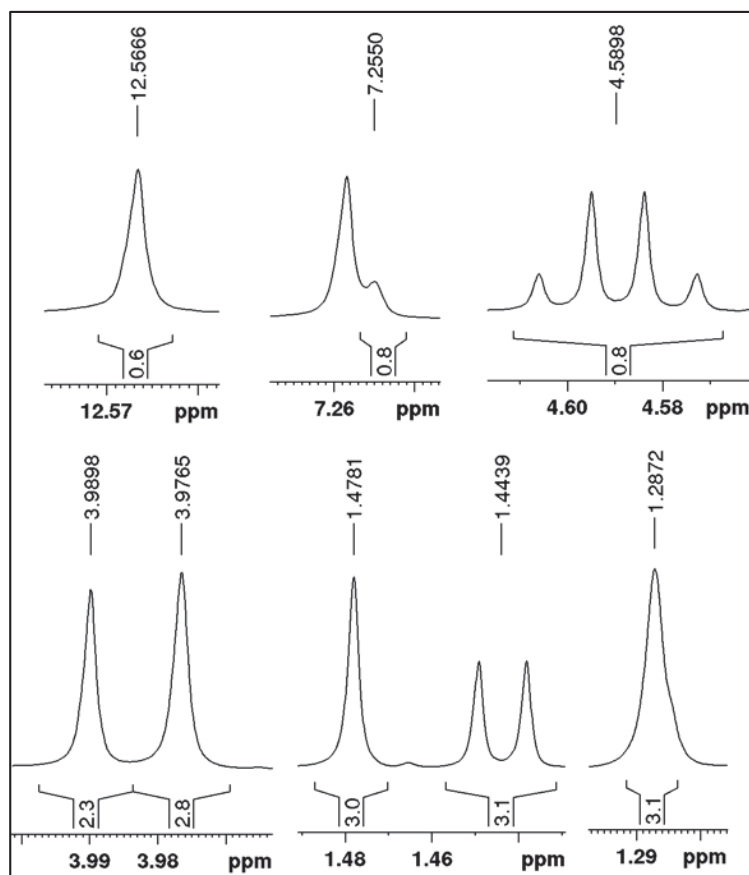


FIGURA 53 – AMPLIAÇÃO DOS SINAIS DO ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE **SN6**

Os mapas de correlação a ligação direta (HSQC, FIGURA 54) e a longa distância (HMBC, FIGURA 55) mostraram que o hidrogênio em δ_{H} 7,26 estava ligado ao carbono C-8, pois correlacionava com os carbonos em δ_{C} 111,2 (C-10), δ_{C} 127,0 (C-9), δ_{C} 156,5 (C-7), δ_{C} 142,7 (C-6) e por fim com uma carbonila em δ_{C} 177,4, que é típica de C-1. O hidrogênio em δ_{H} 12,57 correlacionava com os carbonos C-6, C-5 e C-10, indicando a posição da hidroxila em C-5, e em consequência os grupos metoxila foram localizados em C-6 e C-7. Devido a pouca massa obtida não foi possível adquirir o espectro de RMN de ^{13}C , o qual mostraria os valores de C-2 e C-4. Porém, com os dados obtidos e comparação com a literatura foi possível identificar **SN6** como 5-hidroxi-6,7-dimetoxi- α -dunniona, uma naftoquinona previamente isolada de *Sinningia reitzii* "PR" (SOARES et al., 2017).

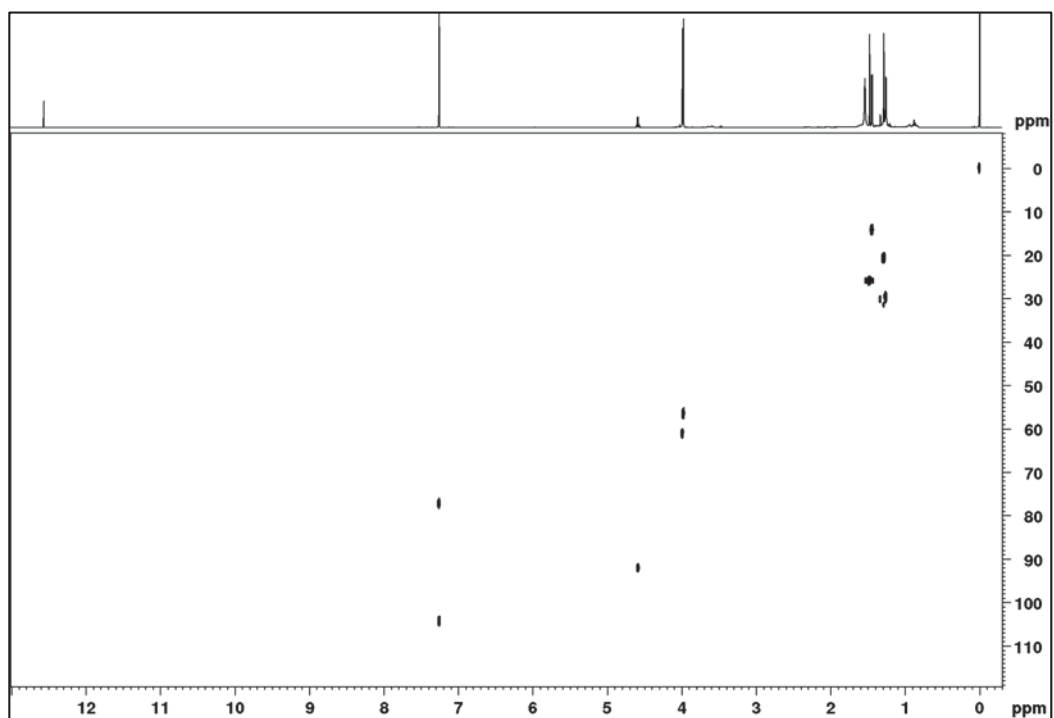
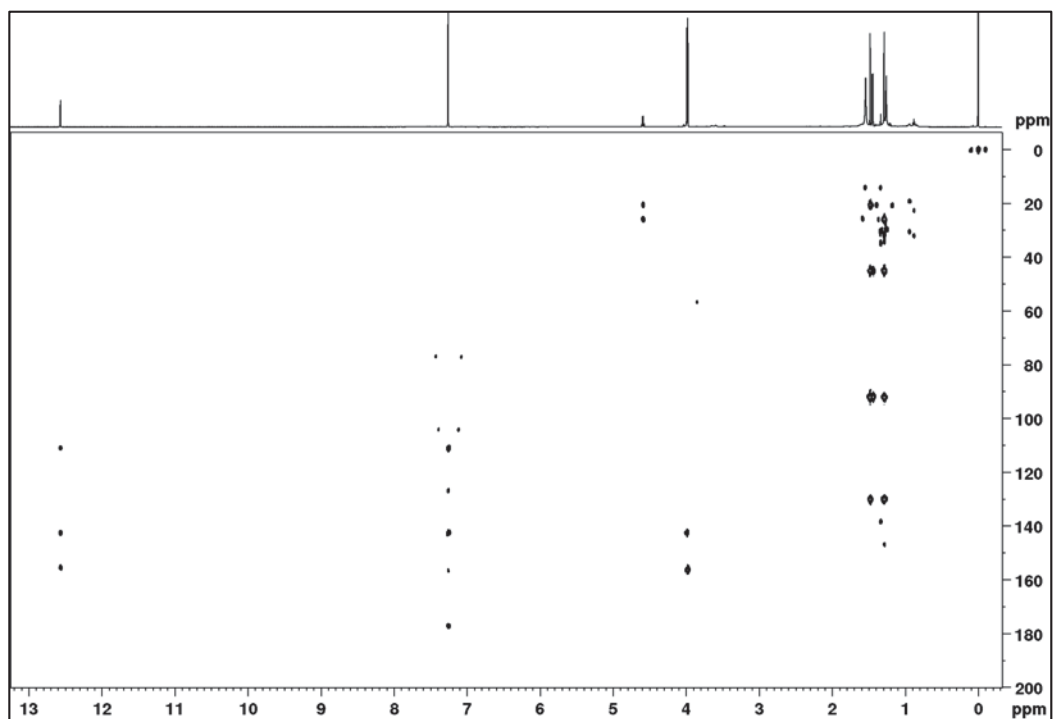
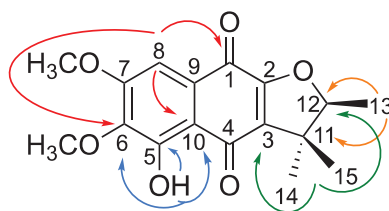
FIGURA 54 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LIGAÇÃO DIRETA ^1H - ^{13}C DE **SN6** (CDCl_3 , 600 MHz)FIGURA 55 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LONGA DISTÂNCIA ^1H - ^{13}C DE **SN6** (CDCl_3 , 600 MHz)

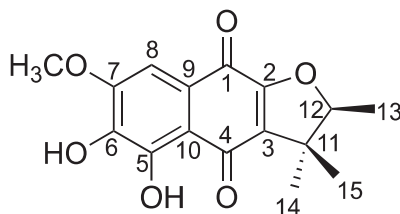
FIGURA 56 - ESTRUTURA E PRINCIPAIS CORRELAÇÕES NO HMBC DE **SN6**TABELA 23 - DADOS DE RMN DE **SN6** (CDCl₃, 600 MHz) E COMPARAÇÃO COM OS DADOS DA LITERATURA PARA A 5-HIDROXI-6,7-DIMETOXI- α -DUNNIONA (SOARES et al., 2017)

Posição	SN6			5-hidroxi-6,7-dimetoxi- α -dunnione	
	δ_c	δ_H ; mult. (J em Hz)	HMBC	δ_c	δ_H ; mult. (J em Hz)
1	177,4	-	-	177,4	-
2	n.o	-	-	159,1	-
3	130,3	-	-	130,3	-
4	n.o	-	-	188,3	-
5	155,6	-	-	155,7	-
6	142,7	-	-	142,7	-
7	156,5	-	-	156,5	-
8	104,4	7,26 s	1; 6; 7; 9;10	104,3	7,26 s
9	127,0	-	-	127,0	-
10	111,2	-	-	111,2	-
11	45,1	-	-	45,1	-
12	92,1	4,59 q (6,6)	14; 15	92,1	4,59 q (6,6)
13	14,2	1,44 d (6,6)	11; 12	14,2	1,44 d (6,6)
14	25,9	1,48 s	3;11; 12; 15	25,7	1,29 s
15	20,6	1,29 s	3;11; 12; 14	20,7	1,47 s
6-OCH ₃	61,2	3,99 s	6	61,1	3,98 s
7-OCH ₃	56,6	3,98 s	7	56,5	3,97 s
5-OH	-	12,57 s	5; 6; 10	-	12,57 s

n.o.: não observado

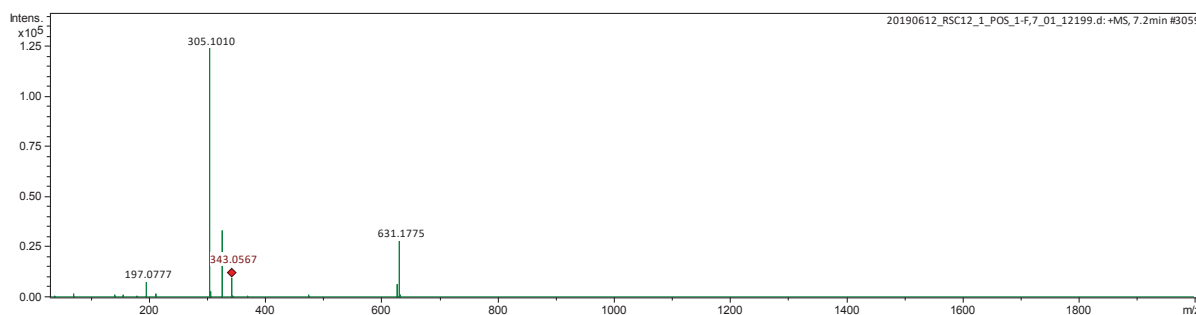
5.2.1.5 Determinação estrutural da substância **SN7**

FIGURA 57 - ESTRUTURA DA SUBSTÂNCIA **SN7**

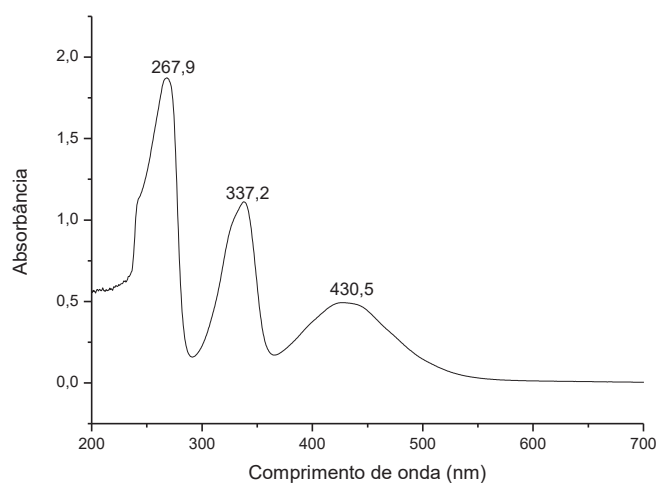


A substância **SN7** (FIGURA 57) foi isolada como um sólido laranja, e o seu espectro de massas de alta resolução (FIGURA 58) exibiu um pico para a molécula protonada $[M + H]^+$ em m/z 305,1010, sugerindo a fórmula molecular $C_{16}H_{16}O_6$ (calcd. m/z 305,1025 para $C_{16}H_{17}O_6$).

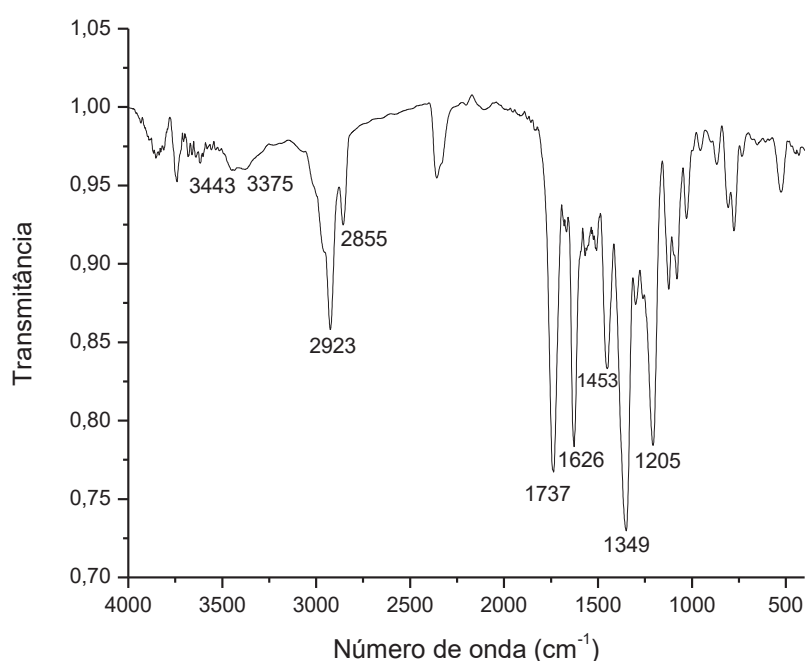
FIGURA 58 - ESPECTRO DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO DE **SN7**



O espectro de absorção na região do UV-vis mostrou bandas em 267, 337 e 430 nm característica de cromóforos insaturados ou aromáticos (FIGURA 59).

FIGURA 59 - ESPECTRO DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO UV-VIS DE **SN7**

Já o espectro de absorção na região do IV (FIGURA 60) indicou a presença de grupos hidroxilas com bandas em 3443 e 3375 cm^{-1} sendo essa última típica de hidroxila em ligação intramolecular; uma banda em 1626 cm^{-1} correspondente a vibrações de grupos carbonila de quinona; bandas de deformação axial das ligações C-H dos grupos metila e metínico em 2923 e 2855 cm^{-1} ; de deformação angular de ligação C-H em 1453 e 1349 cm^{-1} ; e de deformação axial da ligação C-O em 1205 cm^{-1} .

FIGURA 60 - ESPECTRO DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO IV DE **SN7**

No espectro de RMN de ^1H de **SN7** (FIGURA 61) foram observados sinais semelhantes a substância **SN6** indicando o mesmo esqueleto carbônico, diferindo apenas nos substituintes. Os simpletos observados em δ_{H} 4,01, característicos de hidrogênios de grupo metoxila, e em δ_{H} 6,02, o qual foi atribuído a outro grupo hidroxila.

FIGURA 61 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE **SN7** (CDCl_3 , 400 MHz)

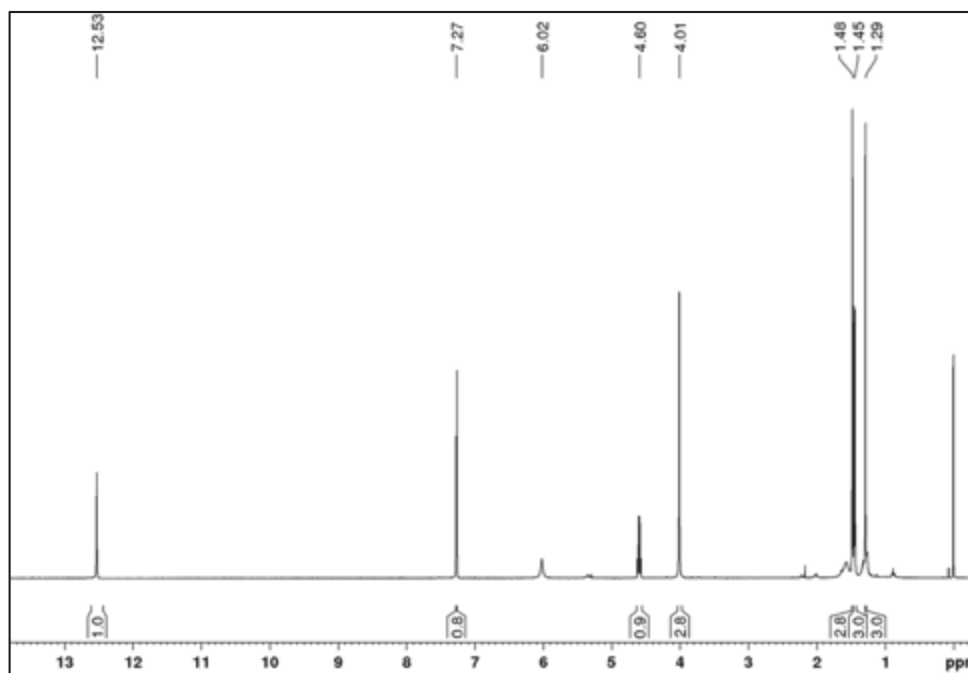
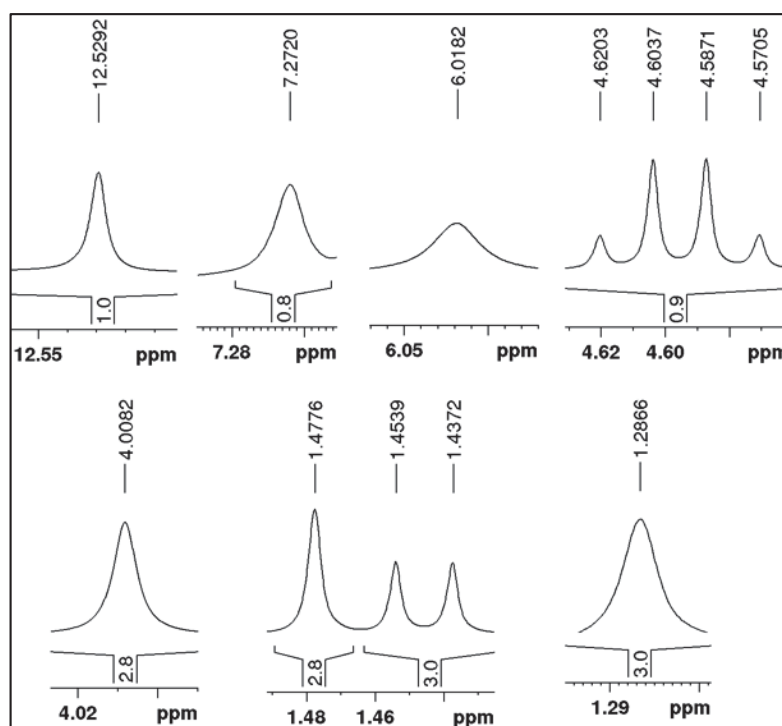
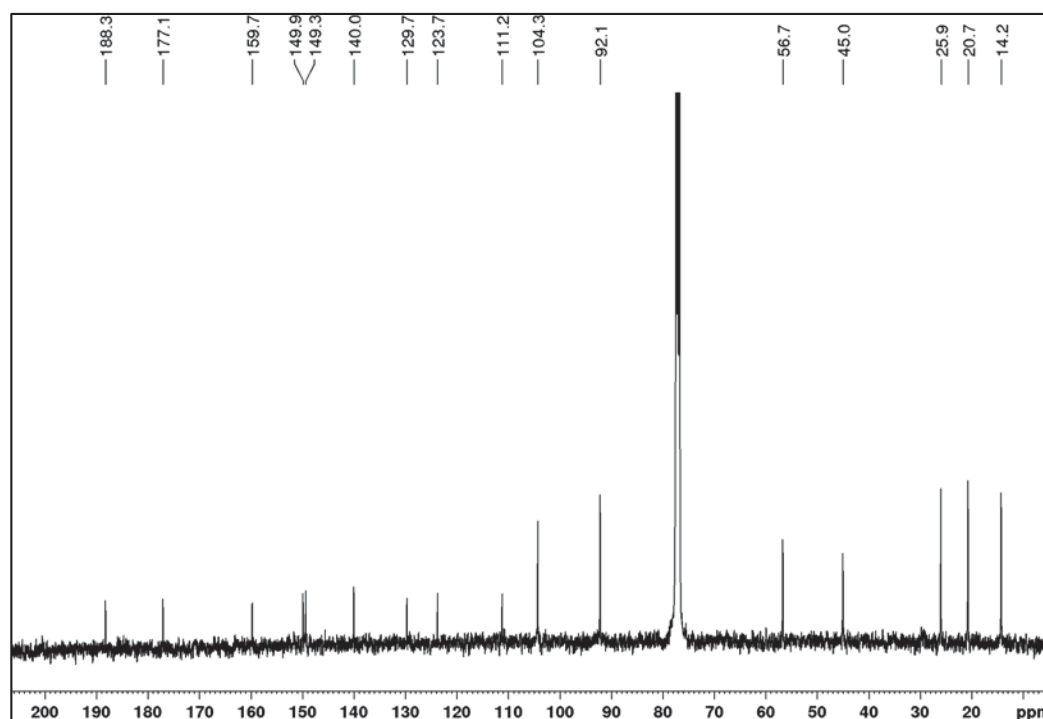


FIGURA 62 - AMPLIAÇÃO DOS SINAIS DO ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE **SN7**

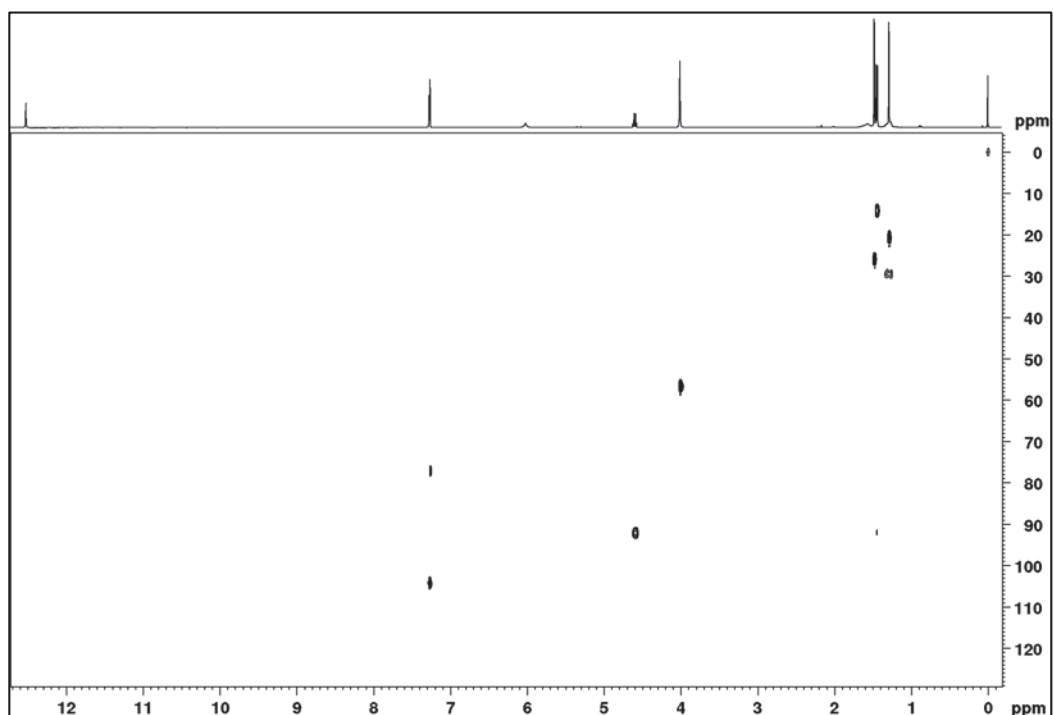
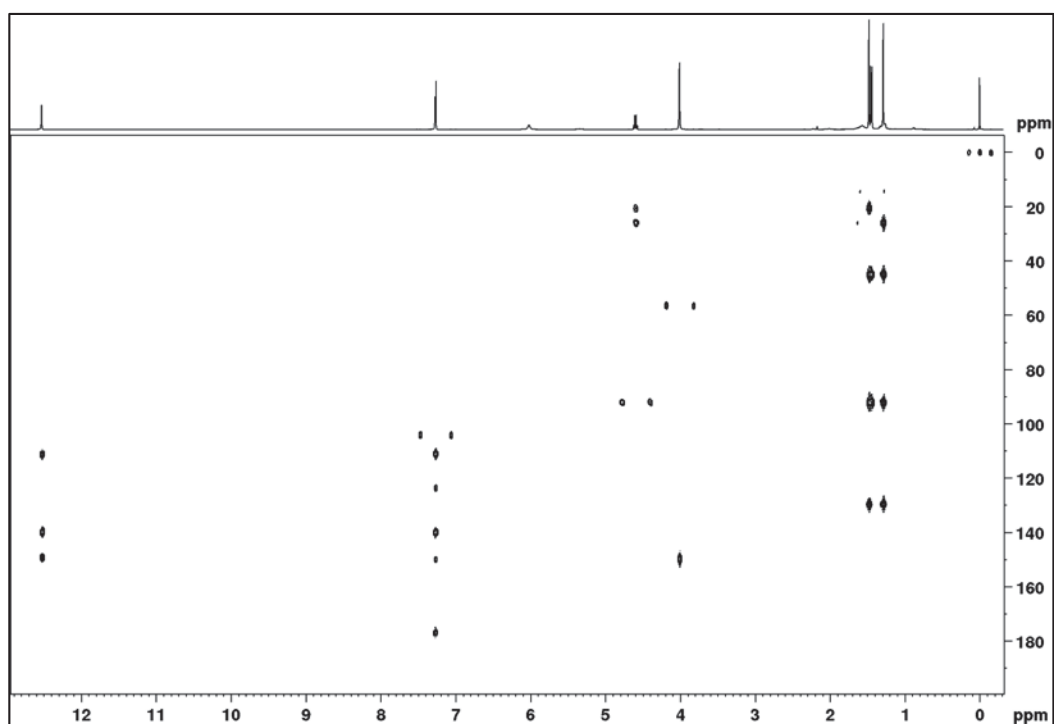


No espectro de RMN de ^{13}C (FIGURA 63) notou-se dois sinais indicativos de carbonilas em δ_{C} 188,3 e 177,1, sendo que esse último é típico de C-1 nas α -dunnionas (FIGURA 23 p.104). Já o outro sinal pode ser atribuído ao grupo carbonila em C-4, pois se apresenta mais desblindado que o usual, o que, de acordo com a literatura (INOUE et al., 1982) indica associação do grupo carbonila através de uma ligação de hidrogênio intramolecular com um grupo hidroxila. Portanto, o grupo hidroxila em δ_{H} 12,53 deve estar na posição C-5.

FIGURA 63 - ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ DE **SN7** (CDCl_3 , 100 MHz)



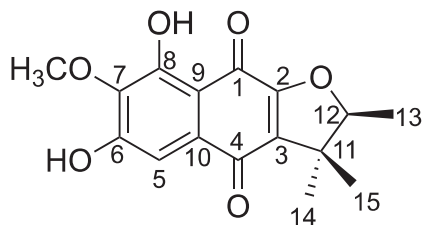
A posição de uma hidroxila em C-5 foi confirmada através dos mapas de correlação a ligação direta (FIGURA 64) e a longa distância (FIGURA 65). Neste último, o sinal em δ_{H} 12,53 apresentou correlações com os carbonos em δ_{C} 111,2 (C-10), δ_{C} 149,3 (C-5) e δ_{C} 140,0 (C-6), enquanto que H-8 (δ_{H} 7,27) apresentou correlações com os carbonos em δ_{C} 177,1 (C-1), δ_{C} 140,0 (C-6), δ_{C} 123,7 (C-9) e δ_{C} 111,2 (C-10), levando ao grupo metoxila em C-7 e outra hidroxila em C-6.

FIGURA 64 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LIGAÇÃO DIRETA ^1H - ^{13}C DE **SN7** (CDCl_3 , 400 MHz)FIGURA 65 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LONGA DISTÂNCIA ^1H - ^{13}C DE **SN7** (CDCl_3 , 400 MHz)

Esses e demais dados (TABELA 24) levaram a identificação da estrutura de **SN7** como 5,6-diidroxi-7-metoxi- α -dunniona, uma naftoquinona inédita na literatura.

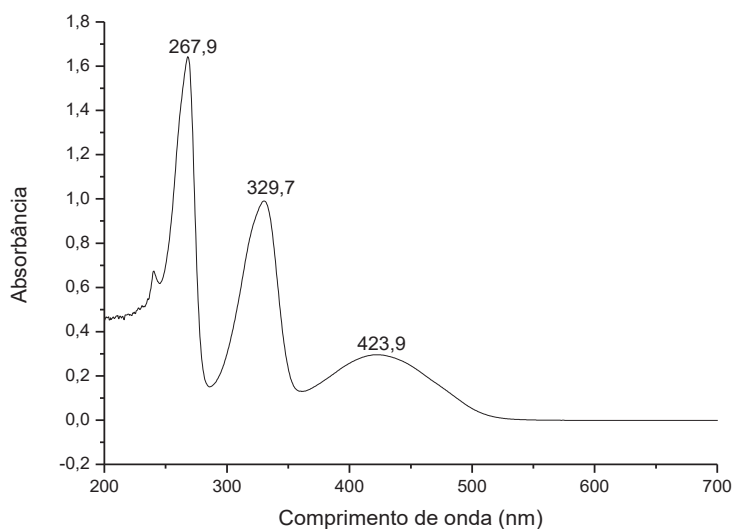
5.2.1.6 Identificação da substância **SN8**

FIGURA 67 - ESTRUTURA DA SUBSTÂNCIA **SN8**

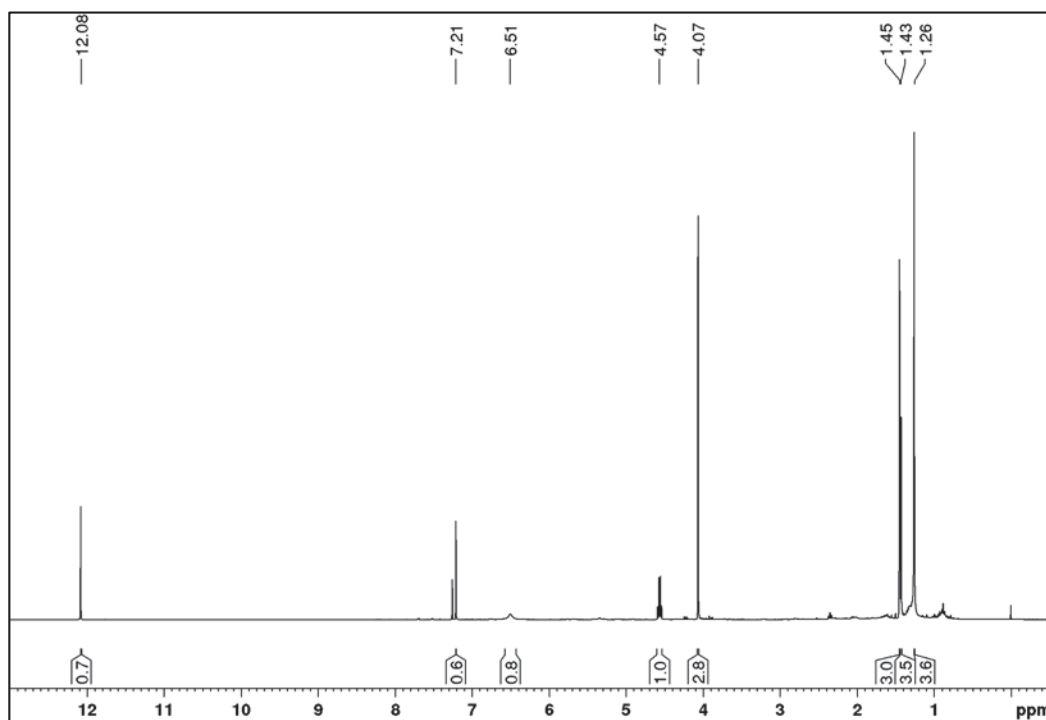
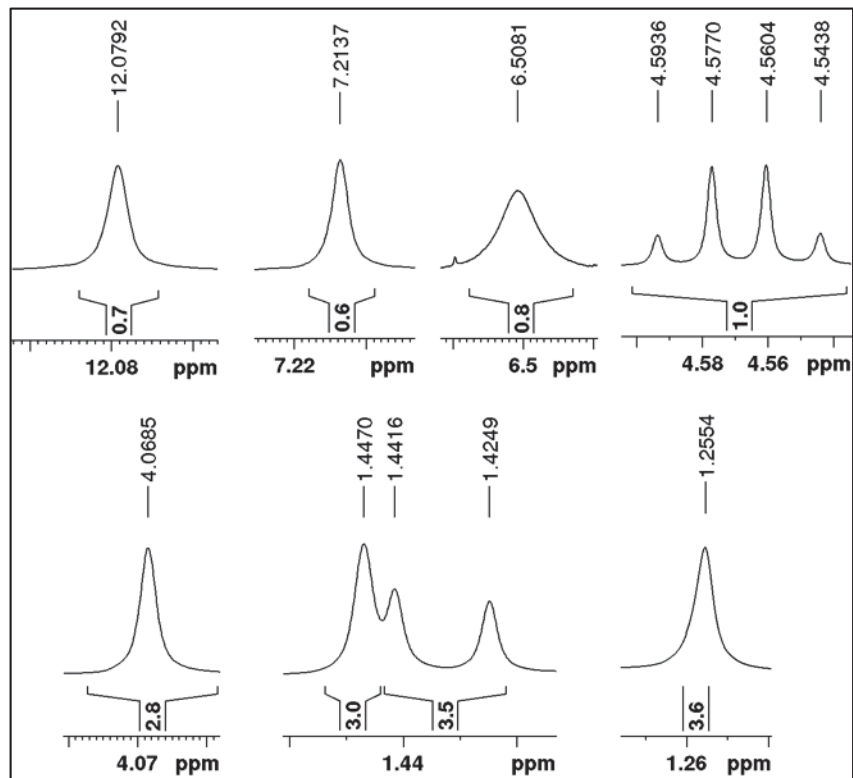


A substância **SN8** (FIGURA 67) foi isolada como um sólido laranja, e seu espectro de absorção na região do UV-vis mostrou bandas em 267, 329 e 423 nm, características de cromóforos insaturados e aromáticos (FIGURA 68).

FIGURA 68 - ESPECTRO DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO UV-VIS DE **SN8**

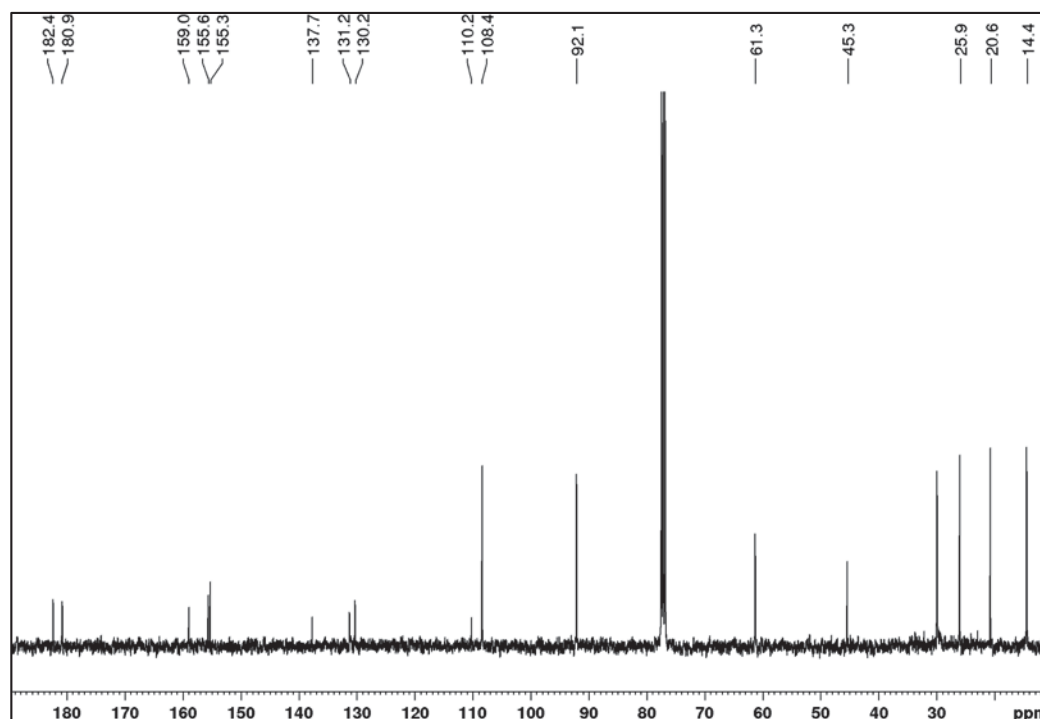


O espectro de RMN de ^1H (FIGURA 69) apresentou os sinais do grupo 2,3-diidro-2,3,3-trimetilfurano, juntamente com outros quatro simpletos em δ_{H} 12,08, δ_{H} 7,21, δ_{H} 6,51 e δ_{H} 4,07. Esses dados nos levaram a um esqueleto semelhante ao da substância anterior.

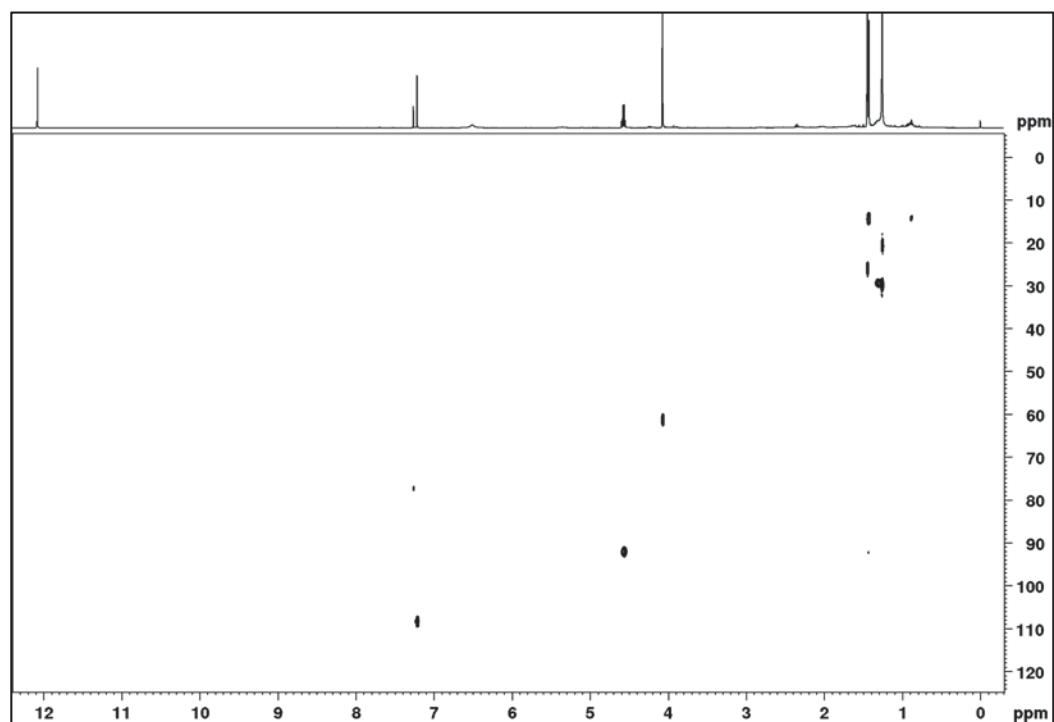
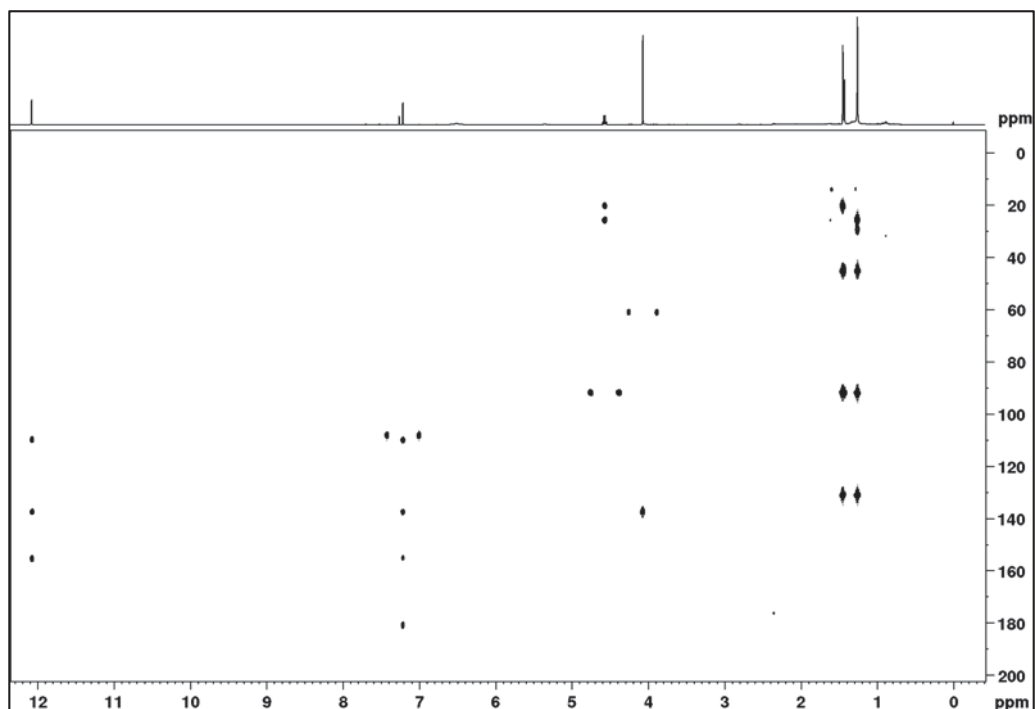
FIGURA 69 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE **SN8** (CDCl_3 , 400 MHz)FIGURA 70 - AMPLIAÇÃO DOS SINAIS DO ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE **SN8**

No espectro de RMN de ^{13}C (FIGURA 71) observou-se 16 sinais, entre os quais dois correspondentes a carbonilas em δ_{C} 180,9 atribuída como C-4 e δ_{C} 182,4 atribuída como C-1, sendo observado um efeito contrário ao da substância anterior, com C-1 mais desprotegido indicando a presença de uma hidroxila em C-8.

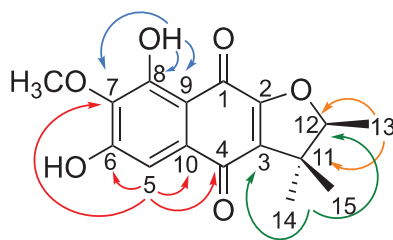
FIGURA 71 - ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ DE **SN8** (CDCl_3 , 100 MHz)



No mapa de correlação a ligação direta (FIGURA 72) notou-se que os hidrogênios δ_{H} 12,08 e δ_{H} 6,51 não apresentaram correlação, sugerindo dois grupos hidroxila. Por outro lado, no mapa de correlação a longa distância (FIGURA 73) o hidrogênio δ_{H} 12,08 correlacionou com os carbonos δ_{C} 110,2 (C-9), δ_{C} 137,7 (C-7) e δ_{C} 155,3 (C-8), permitindo estabelecer a presença de uma hidroxila na posição C-8. As principais correlações de δ_{H} 7,21 (H-5) foram com os carbonos δ_{C} 110,2 (C-9), δ_{C} 130,2 (C-10), δ_{C} 155,6 (C-6), δ_{C} 137,7 (C-7) e δ_{C} 180,9 (C-4).

FIGURA 72 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LIGAÇÃO DIRETA ^1H - ^{13}C DE **SN8** (CDCl_3 , 400 MHz)FIGURA 73 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LONGA DISTÂNCIA ^1H - ^{13}C DE **SN8** (CDCl_3 , 400 MHz)

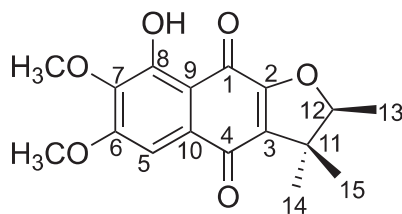
Assim, com os dados obtidos (TABELA 25) e comparações com a literatura (CAI et al., 2005), **SN8** foi identificada como 6,8-dihidroxi-7-metoxi- α -dunniona.

FIGURA 74 - ESTRUTURA E PRINCIPAIS CORRELAÇÕES NO HMBC DE **SN8**TABELA 25 - DADOS DE RMN DE **SN8** (CDCl₃, 400 MHz) E COMPARAÇÃO COM OS DADOS DA LITERATURA PARA A 6,8-DIIDROXI-7-METOXI- α -DUNNIONA (CAI et al., 2005)

Posição	SN8			6,8-diidroxi-7-metoxi- α -dunniona	
	δ_c	δ_H ; mult. (J em Hz)	HMBC	δ_c	δ_H ; mult. (J em Hz)
1	182,4	-	-	182,7	-
2	159,0	-	-	159,8	-
3	131,2	-	-	131,4	-
4	180,9	-	-	181,2	-
5	108,4	7,21 s	4; 6; 7; 9; 10	109,4	7,03 q (2,0)
6	155,6	-	-	157,4	-
7	137,7	-	-	139,1	-
8	155,3	-	-	157,5	-
9	110,2	-	-	109,4	-
10	130,2	-	-	130,8	-
11	45,3	-	-	45,7	-
12	92,1	4,57 q (6,6)	14; 15	92,1	4,58 q (6,5)
13	14,3	1,43 d (6,6)	11; 12	14,4	1,38 d (6,5)
14	25,9	1,45 s	3; 11; 12; 15	25,9	1,41 s
15	20,6	1,26 s	3; 11; 12; 14	20,5	1,22 s
7-OCH ₃	61,3	4,07 s	7	60,8	3,88 s
6-OH	-	6,51 s	-	-	-
8-OH	-	12,08 s	7; 8; 9	-	12,30 s

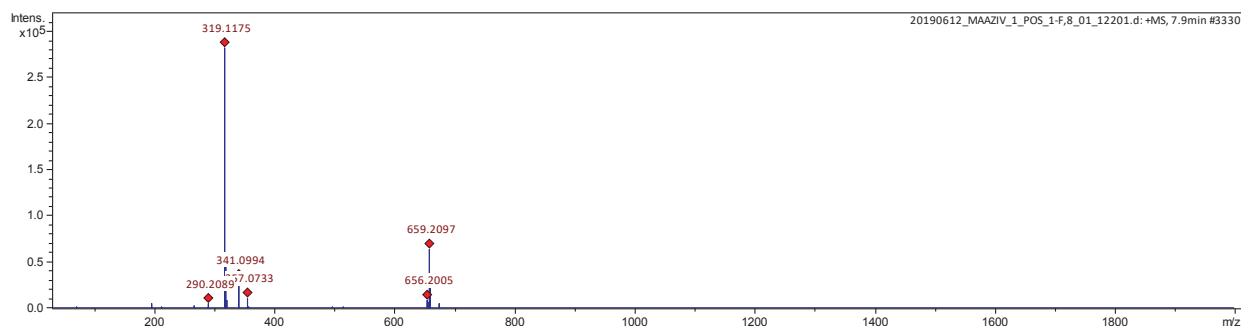
5.2.1.7 Determinação estrutural da substância **SN9**

FIGURA 75 - ESTRUTURA DA SUBSTÂNCIA **SN9**

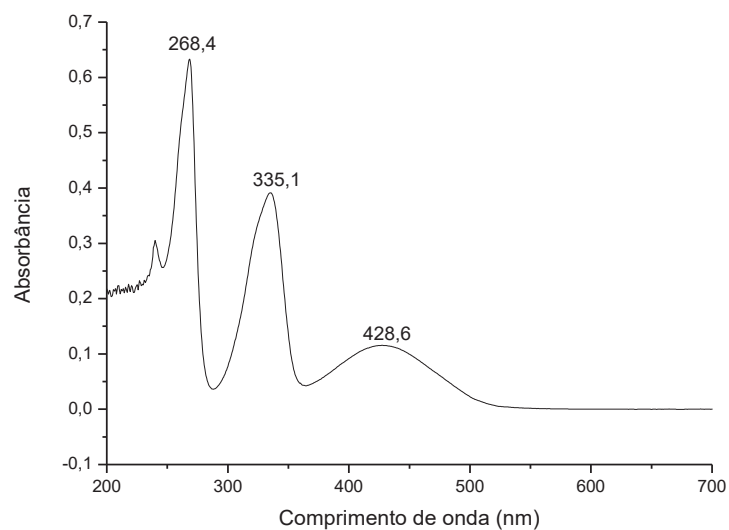


A substância **SN9** (FIGURA 75) foi isolada como um sólido amarelo. Seu espectro de massas de alta resolução (FIGURA 76) exibiu um pico para a molécula protonada $[M + H]^+$ com m/z 319,1175 sugerindo a fórmula molecular $C_{17}H_{18}O_6$ (calcd. m/z 319,1182 para $C_{17}H_{19}O_6$,).

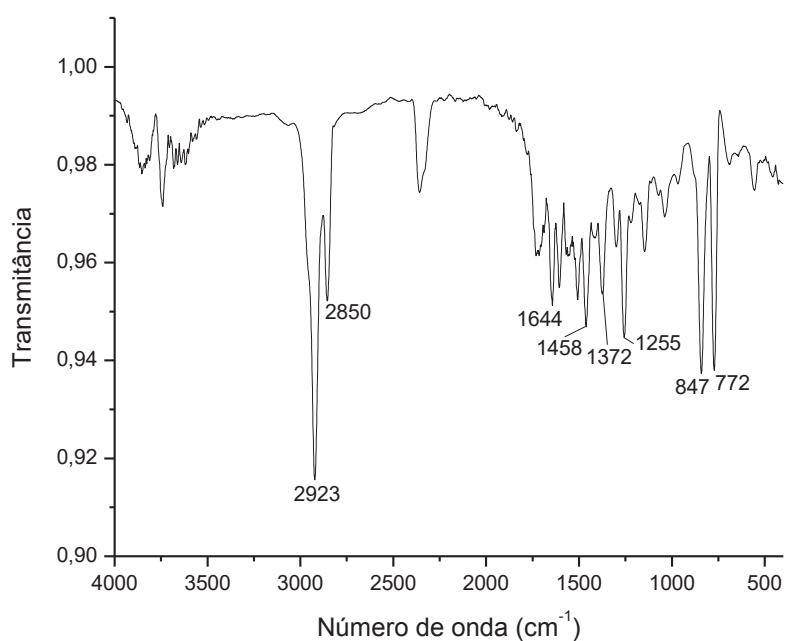
FIGURA 76 - ESPECTRO DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO DE **SN9**



O espectro de absorção na região do UV-vis obtido para **SN9** (FIGURA 77) foi bastante semelhante ao observado nas naftoquinonas anteriores, com bandas em 268, 335 e 428 nm.

FIGURA 77 - ESPECTRO DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO UV-VIS DE **SN9**

No espectro de IV (FIGURA 78) foram notadas duas bandas de absorção em 2923 e 2855 cm^{-1} , características de deformação angular de ligação C-H dos grupos metila e metínico; uma banda em 1644 cm^{-1} , que pode corresponder aos grupos carbonilas α,β -insaturados; e duas bandas em 847 e 772 cm^{-1} que são típicas da deformação angular da ligação C-H do anel aromático.

FIGURA 78 - ESPECTRO DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO IV DE **SN9**

No espectro de RMN de ^1H de **SN9** (FIGURA 79) assim como naquele de **SN8**, foi observado apenas um hidrogênio ligado a anel aromático em δ_{H} 7,26. Além deste, foram observados um sinal referente a uma hidroxila em ligação intramolecular de hidrogênio em δ_{H} 11,77, dois simpletos característicos de hidrogênios de grupo metoxila em δ_{H} 3,96 e δ_{H} 4,00. Não foi possível obter o espectro de RMN de ^{13}C para essa substância devido a pouca quantidade isolada.

FIGURA 79 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE **SN9** (CDCl_3 , 400 MHz)

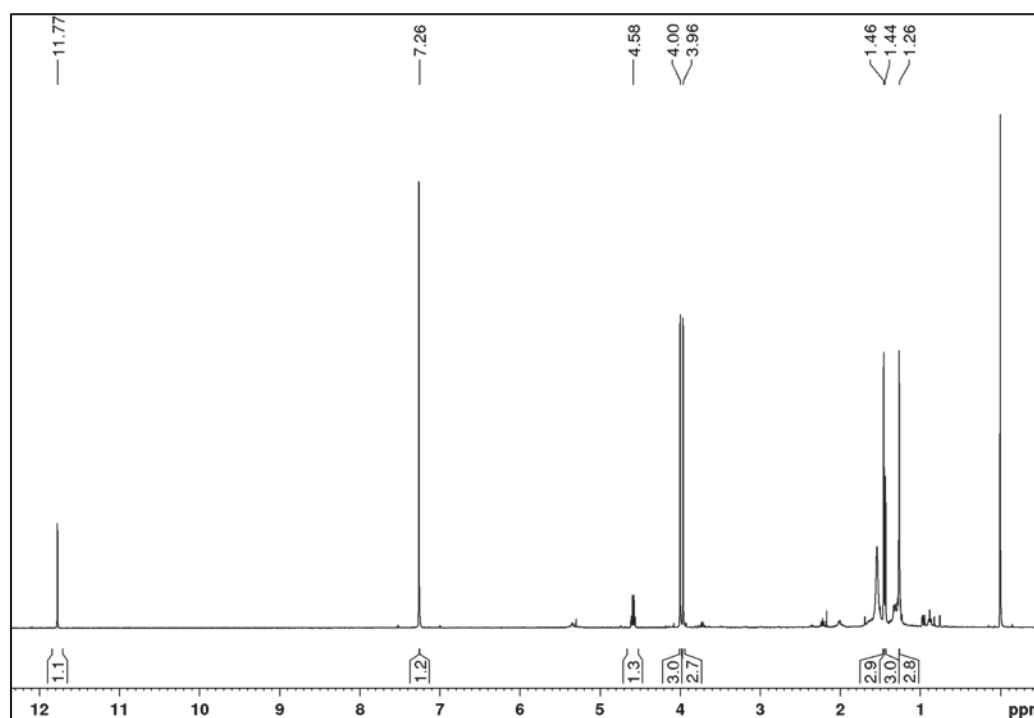
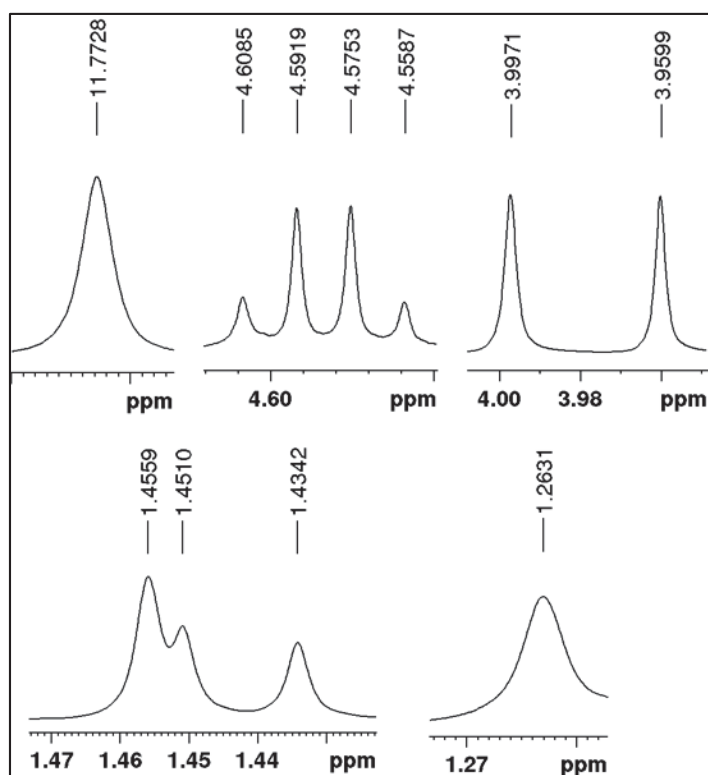
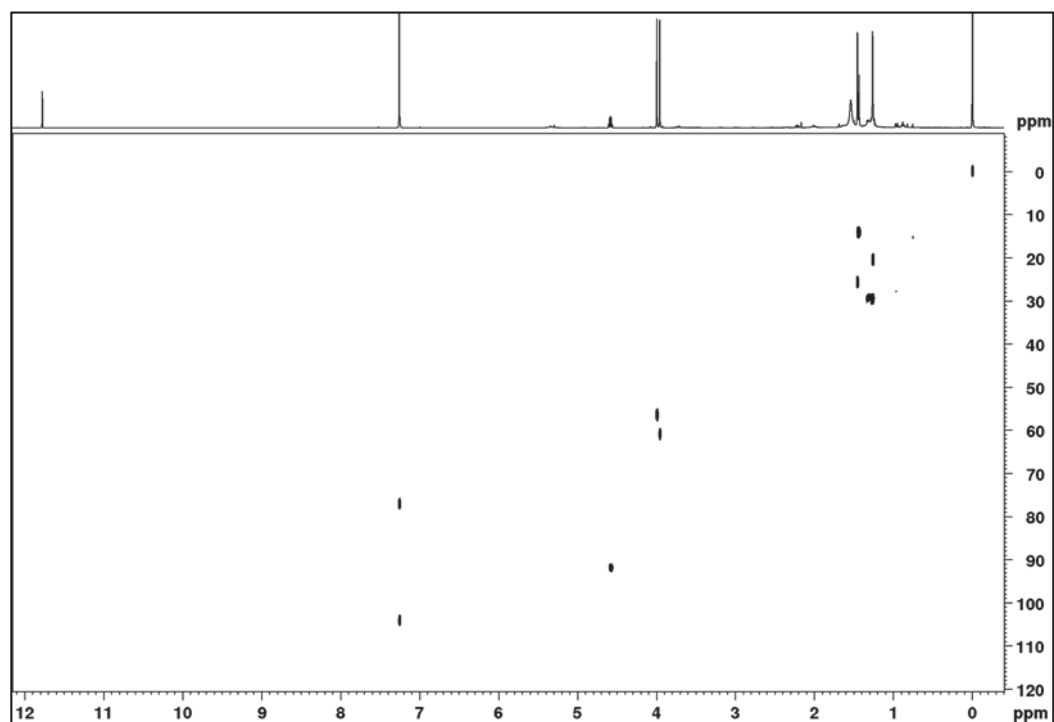
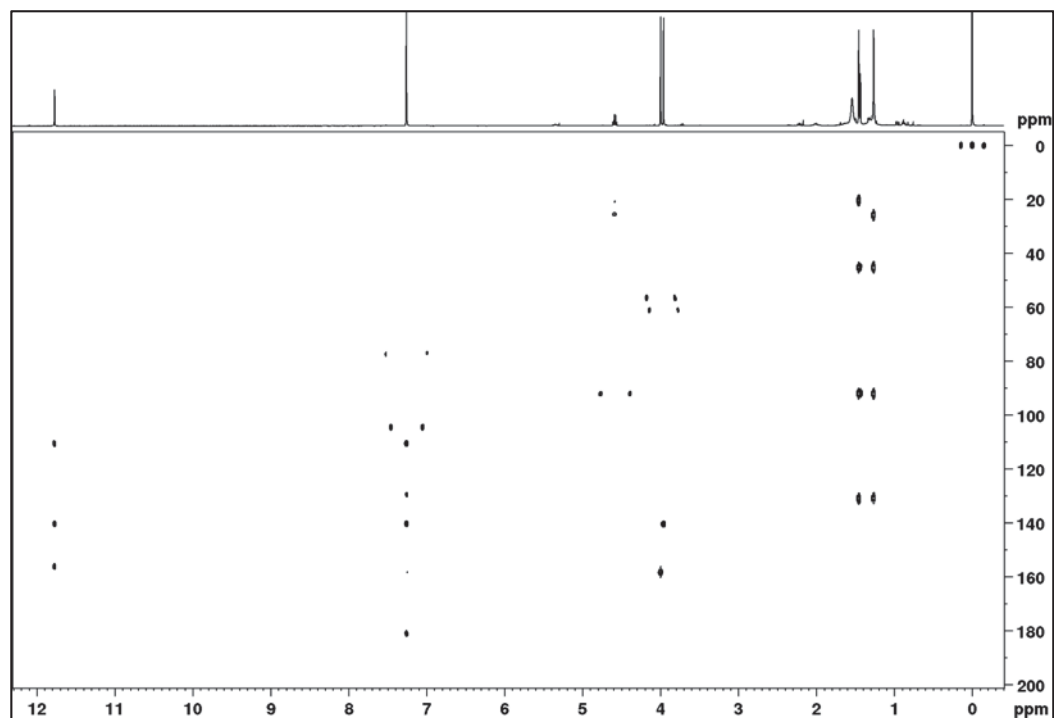
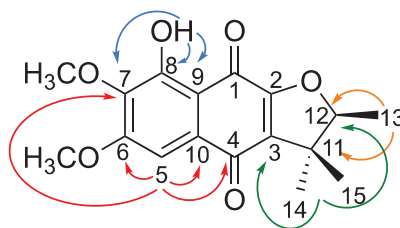


FIGURA 80 - AMPLIAÇÃO DOS SINAIS DO ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE **SN9**

Através dos experimentos de ligação direta (HSQC, FIGURA 81) e a longa distância (HMBC, FIGURA 82) confirmou-se a presença de um grupo hidroxila (δ_{H} 11,77) que foi localizado em C-8, devido as correlações com C-9 (δ_{C} 110,7), C-8 (δ_{C} 156,3) e C-7 (δ_{C} 140,6). Os grupos metoxila foram localizados em C-6 e C-7, e o hidrogênio do anel aromático (δ_{H} 7,25) em C-5, pois, correlacionou com os carbonos C-4 (δ_{C} 181,1), C-10 (δ_{C} 129,5), C-6 (δ_{C} 158,3), C-7 (δ_{C} 140,6) e C-9 (110,7). Os hidrogênios dos grupos metila C-14 (δ_{H} 1,46) e C-15 (δ_{H} 1,26) correlacionaram com o carbono δ_{C} 131,0 (C-3) confirmando a presença de uma 1,4-naftoquinona tipo α -dunniona.

FIGURA 81 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LIGAÇÃO DIRETA ^1H - ^{13}C DE **SN9** (CDCl_3 , 400 MHz)FIGURA 82 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LONGA DISTÂNCIA ^1H - ^{13}C DE **SN9** (CDCl_3 , 400 MHz)

Baseado nos dados obtidos (TABELA 26) **SN9** foi identificada como a naftoquinona 8-hidroxi-6,7-dimetoxi- α -dunniona, inédita na literatura.

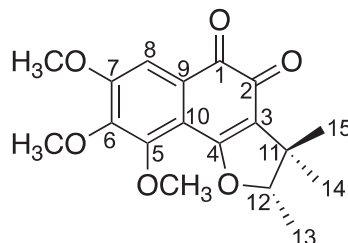
FIGURA 83 - ESTRUTURA E PRINCIPAIS CORRELAÇÕES NO HMBC DE **SN9**TABELA 26 - DADOS DE RMN DE **SN9** (CDCl₃, 400 MHz)

Posição	SN9		
	δ_c	δ_H ; mult. (<i>J</i> em Hz)	HMBC
1	n.o	-	-
2	n.o	-	-
3	131,0	-	-
4	181,1	-	-
5	104,4	7,25 s	4; 6; 7; 9; 10
6	158,3	-	-
7	140,6	-	-
8	156,3	-	-
9	110,7	-	-
10	129,5	-	-
11	45,3	-	-
12	92,1	4,58 d (6,6)	14; 15
13	14,2	1,45 d (6,6)	11; 12
14	25,9	1,46 s	3; 11; 12; 15
15	20,7	1,26 s	3; 11; 12; 14
7-OCH ₃	61,1	3,96 s	7
6-OCH ₃	56,6	3,99 s	6
8-OH	-	11,78 s	7; 8; 9

n.o.: não observado

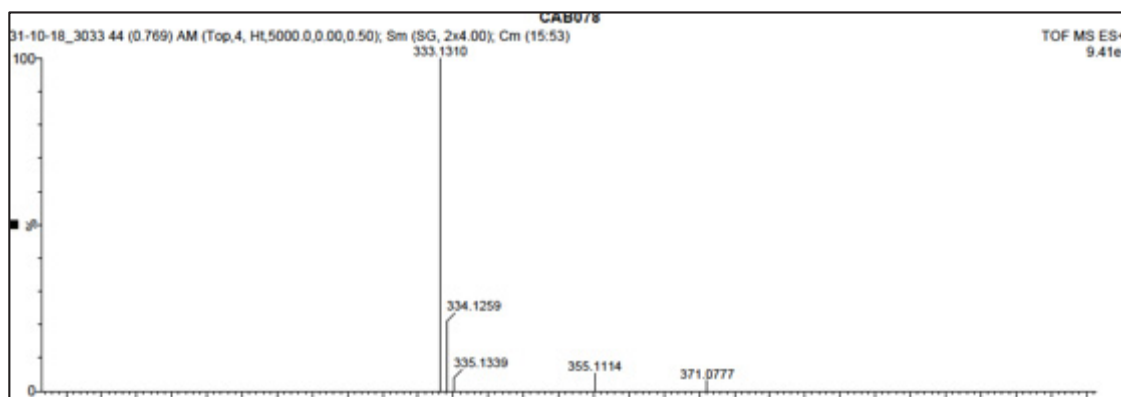
5.2.1.8 Determinação estrutural da substância **SN10**

FIGURA 84 - ESTRUTURA DA SUBSTÂNCIA **SN10**

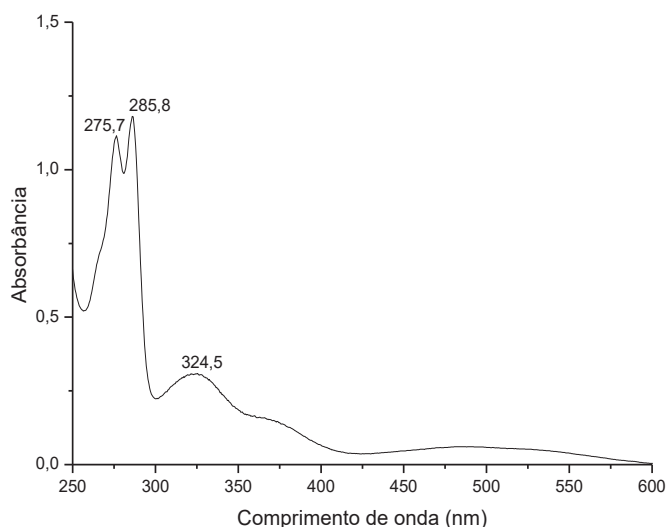


A substância **SN10** (FIGURA 84) foi isolada como um sólido vermelho, e o seu espectro de massas (FIGURA 85) apresentou um pico para a molécula protonada $[M + H]^+$ com m/z 333,1310 sugerindo a fórmula molecular C₁₈H₂₀O₆ (calcd. m/z 333,1338 para C₁₈H₂₁O₆,).

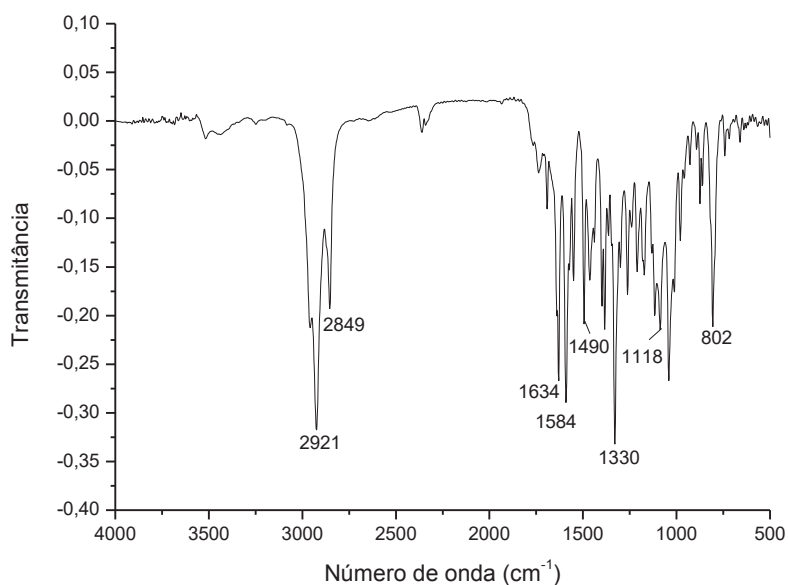
FIGURA 85 - ESPECTRO DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO DE **SN10**



O espectro de absorção na região do UV-vis (FIGURA 86) apresentou bandas em 275, 285 e 324 nm características de crômofores insaturados e aromáticos.

FIGURA 86 - ESPECTRO DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO UV-VIS DE **SN10**

No espectro de absorção na região do IV (FIGURA 87) notou-se uma banda de absorção em 1634 cm^{-1} que pode ser atribuída a um grupo carbonila de uma α -cetona insaturada, além de bandas de deformação axial das ligações C-H dos grupos metila e metínico (2921 e 2849 cm^{-1}), de C=C do anel aromático (1584 e 1490 cm^{-1}), de deformação angular de ligação C-H (1330 cm^{-1}), de deformação axial da ligação C-O (1118 cm^{-1}), e de deformação angular das ligações C-H do anel aromático (802 cm^{-1}).

FIGURA 87 - ESPECTRO DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO IV DE **SN10**

O espectro de RMN de ^1H (FIGURA 88) mostrou um sinal atribuído para um hidrogênio ligado a anel aromático em δ_{H} 7,50, e outros três simpletos em δ_{H} 3,96, 3,95 e 3,89 característicos de hidrogênios de grupos metoxila. Estes dados indicaram um anel aromático pentassubstituído. Adicionalmente também foram observados os sinais do grupo 2,3-diidro-2,3,3-trimetilfurano.

FIGURA 88 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE **SN10** (CDCl_3 , 600 MHz)

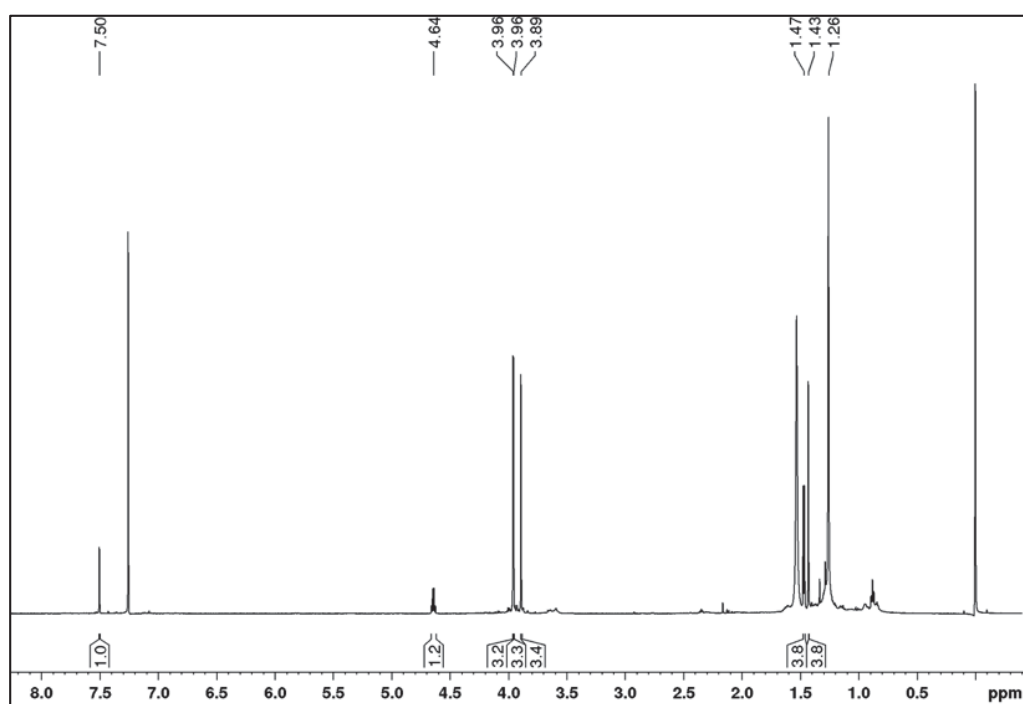
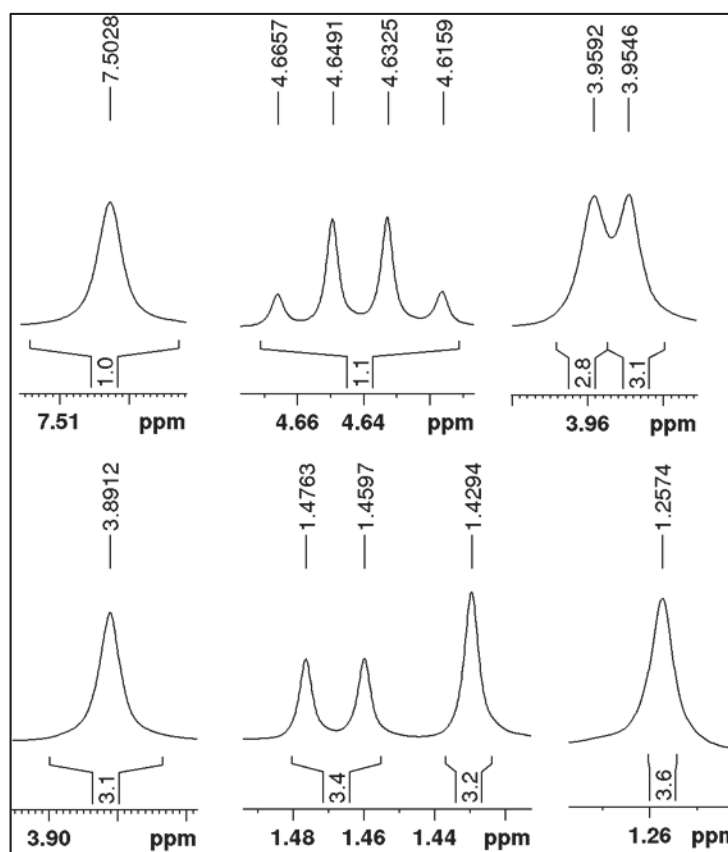
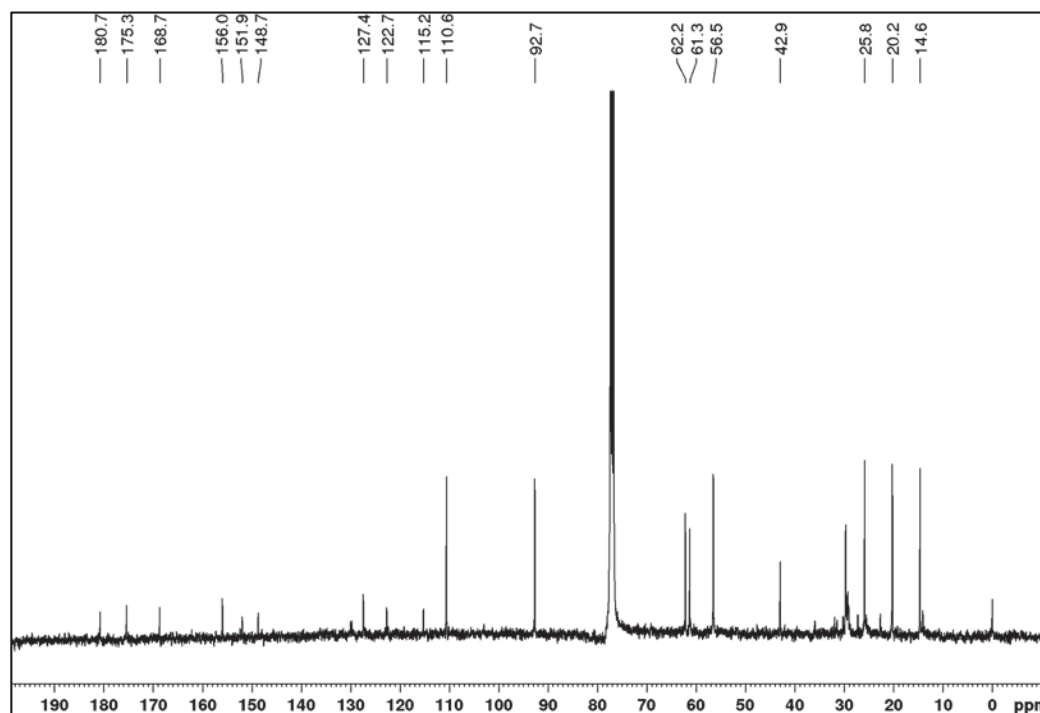
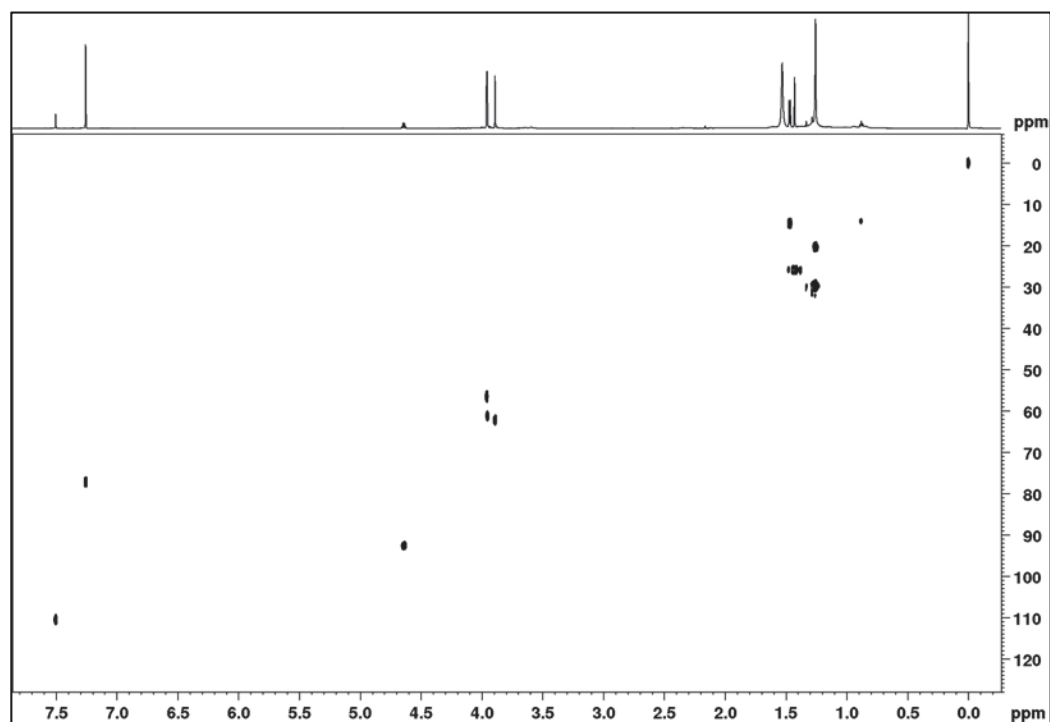
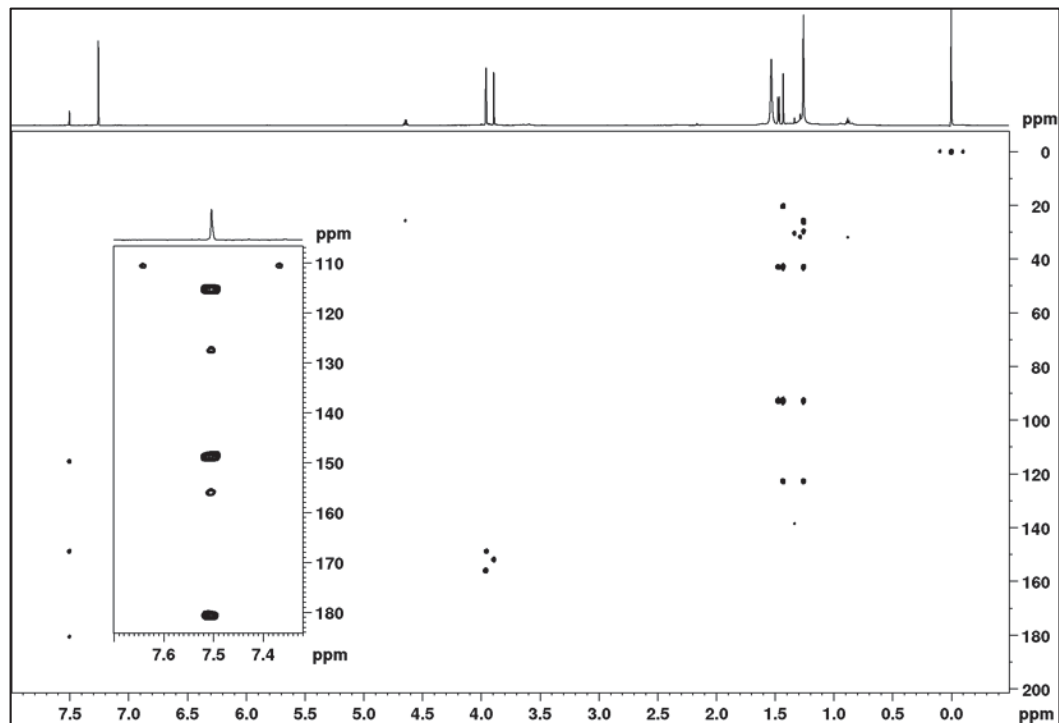


FIGURA 89 - AMPLIAÇÃO DOS SINAIS DO ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE **SN10**

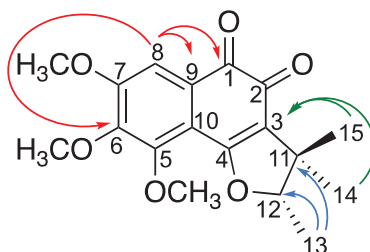
No espectro de RMN de ^{13}C (FIGURA 90) foram observados sinais para 18 átomos de carbono, estando de acordo com a fórmula molecular proposta pelo espectro de massas. Os sinais em δ_{C} 180,7 e δ_{C} 175,3 são característicos das carbonilas C-1 e C-2 de 1,2-naftoquinonas tipo dunniona (FIGURA 23, p.105). Também foram observados sinais de carbonos aromáticos oxigenados em δ_{C} 156,0, 151,9, 168,7 e 148,7.

FIGURA 90 - ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ DE **SN10** (CDCl_3 , 100 MHz)

O mapa de correlação a longa distância (FIGURA 92) permitiu confirmar o esqueleto de uma dunniona por meio das correlações dos hidrogênios metílicos H-14 (δ_{H} 1,25) e H-15 (δ_{H} 1,43) com o carbono em δ_{C} 122,7 (C-3). A posição do hidrogênio do anel aromático foi determinada em C-8 principalmente devido às correlações com os carbonos em δ_{C} 180,7 (C-1), δ_{C} 115,2 (C-10) e δ_{C} 156,0 (C-7). Consequentemente os grupos metoxila foram localizados em C-5, C-6 e C-7.

FIGURA 91 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LIGAÇÃO DIRETA ^1H - ^{13}C DE **SN10** (CDCl_3 , 600 MHz)FIGURA 92 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LONGA DISTÂNCIA ^1H - ^{13}C DE **SN10** (CDCl_3 , 600 MHz)

Com os dados obtidos foi possível determinar a estrutura de **SN10** como sendo uma naftoquinona do tipo dunniona, denominada 5,6,7-trimetoxidunniona, inédita na literatura.

FIGURA 93 - ESTRUTURA E PRINCIPAIS CORRELAÇÕES NO HMBC DE **SN10**TABELA 27 - DADOS DE RMN DE **SN10** (CDCl₃, 600 MHz; ¹³C-100 MHz)

Posição	SN10		
	δ_c	δ_H ; mult. (<i>J</i> em Hz)	HMBC
1	180,7	-	-
2	175,3	-	-
3	122,7	-	-
4	168,7	-	-
5	151,9	-	-
6	148,7	-	-
7	156,0	-	-
8	110,6	7,50 s	1; 6; 7; 9; 10
9	127,4	-	-
10	115,2	-	-
11	42,9	-	-
12	92,7	4,64 d (6,6)	14; 15
13	14,6	1,47 d (6,6)	11; 12
14	20,3	1,25 s	3; 11; 12; 15
15	25,8	1,43 s	3; 11; 12; 14
5-OCH ₃	62,2	3,89 s	5
6-OCH ₃	61,3	3,95 s	6
7-OCH ₃	56,5	3,96 s	7

5.2.1.9 Configuração absoluta das naftoquinonas **SN3-SN10**

A configuração absoluta das naftoquinonas tem sido determinada através de diferentes métodos na literatura. Dois artigos descrevem a determinação da configuração absoluta das dunnionas de maneira generalizada e sem muito rigor, a partir da análise de uma única substância. Um deles (CAI et al., 2005) utiliza o dicróismo circular e outro (COOKE et al., 2006) a cristalografia de raio X de um derivado da dunniona. Em ambos os artigos foram encontradas incoerências, além do fato da configuração absoluta deduzida por um ser contrária àquela determinada por outro.

Tendo em vista a dificuldade de obtenção de monocristais para as naftoquinonas e os desacordos encontrados na literatura, o nosso grupo de pesquisa optou por outra abordagem para a determinação da estereoquímica absoluta, utilizando cálculos computacionais. O programa emprega a teoria do funcional de densidade (DFT) para prever o espectro de dicróismo circular e a rotação ótica, considerando a molécula na sua conformação de menor energia e os efeitos de solvente (KWIT, 2009).

Após a otimização da geometria molecular, foram calculados os valores de rotação específica dos enantiômeros 12S de cada naftoquinona quiral isolada (**SN3-SN9**).

O valor calculado para **SN3** foi de 135,4, com sinal negativo para o isômero 12S. Como o valor experimental foi de -148,0, a sua configuração absoluta foi determinada como 12S.

Para **SN4**, o valor calculado foi 125,1, com sinal positivo para o isômero 12S. O valor determinado experimentalmente para esta substância isolada foi de -98,9. Portanto, a configuração absoluta de **SN4** foi determinada como 12R, corroborando com o valor previamente reportado para o enantiômero puro ($[\alpha]_D = -98,0$), isolado de *Streptocarpus dunii*, que também foi assinalado como 12R (SHERIDAN et al., 2011). Por outro lado, os cálculos mostraram que a naftoquinona **SN5** com configuração 12S deveria ter uma rotação específica negativa de -127,43. Como o valor experimental também foi negativo ($[\alpha]_D = -80,67$), essa substância teve a sua configuração determinada como 12S. O valor da rotação específica obtida neste trabalho foi também bastante próximo ao que foi reportado anteriormente para esta substância ($[\alpha]_D = -86,9$) (VERDAN et al., 2014).

De modo semelhante, os cálculos computacionais também apontaram que as demais naftoquinonas (**SN6-SN10**) apresentavam configuração 12S (TABELA 28).

A configuração encontrada aqui para **SN8** diverge daquela publicada anteriormente, que considerou o isômero levógiro como 12*R*, baseado em um espectro de dicroísmo circular. Entretanto esse resultado está confuso, pois a substância foi representada como o isômero 12S (CAI et al., 2005). Por essa razão preferimos adotar a configuração dada pelos cálculos computacionais.

Observando os valores da tabela 28, nota-se que há diferenças entre os valores calculados e os experimentais. Isto é esperado, visto que o programa não reproduz exatamente o ambiente da molécula. Uma grande diferença entre os valores experimentais e calculado, como no caso das substâncias **SN6**, **SN8**, **SN9** e **SN10**, pode ser atribuído à presença de impurezas na substância isolada. Estas podem ser aquirais ou mesmo o outro enantiômero.

TABELA 28 - VALORES DE ROTAÇÃO ÓTICA DAS NAFTOQUINONAS

SUBSTÂNCIA	Rotação ótica [α] _D			Configuração absoluta
	Experimental	Calculado*	Literatura	
SN3 (6,7-dimetoxi- α -dunniona)	-148,0	-135,4	-	12S
SN4 (6-hidroxi-7-metoxi- α -dunniona)	-98,9	+125,1	-98,0 (SHERIDAN et al., 2011)	12 <i>R</i>
SN5 (7-hidroxi-6-metoxi- α -dunniona)	-80,7	-127,4	-86,9 (VERDAN et al., 2014)	12S
SN6 (5-hidroxi-6,7-dimetoxi- α -dunniona)	-52,6	-317,0	-13,0 (SOARES et al., 2017)	12S
SN7 (5,6-diidroxi-7-metoxi- α -dunniona)	-101,5	-132,1	-	12S
SN8 (6,8-diidroxi-7-metoxi- α -dunniona)	-66,1	-227,8	-120 (CAI et al., 2005)	12S**
SN9 (8-hidroxi-6,7-dimetoxi- α -dunniona)	-158,4	-319,0	-	12S
SN10 (5,6,7-trimetoxidunniona)	-135,5	-78,3	-	12S

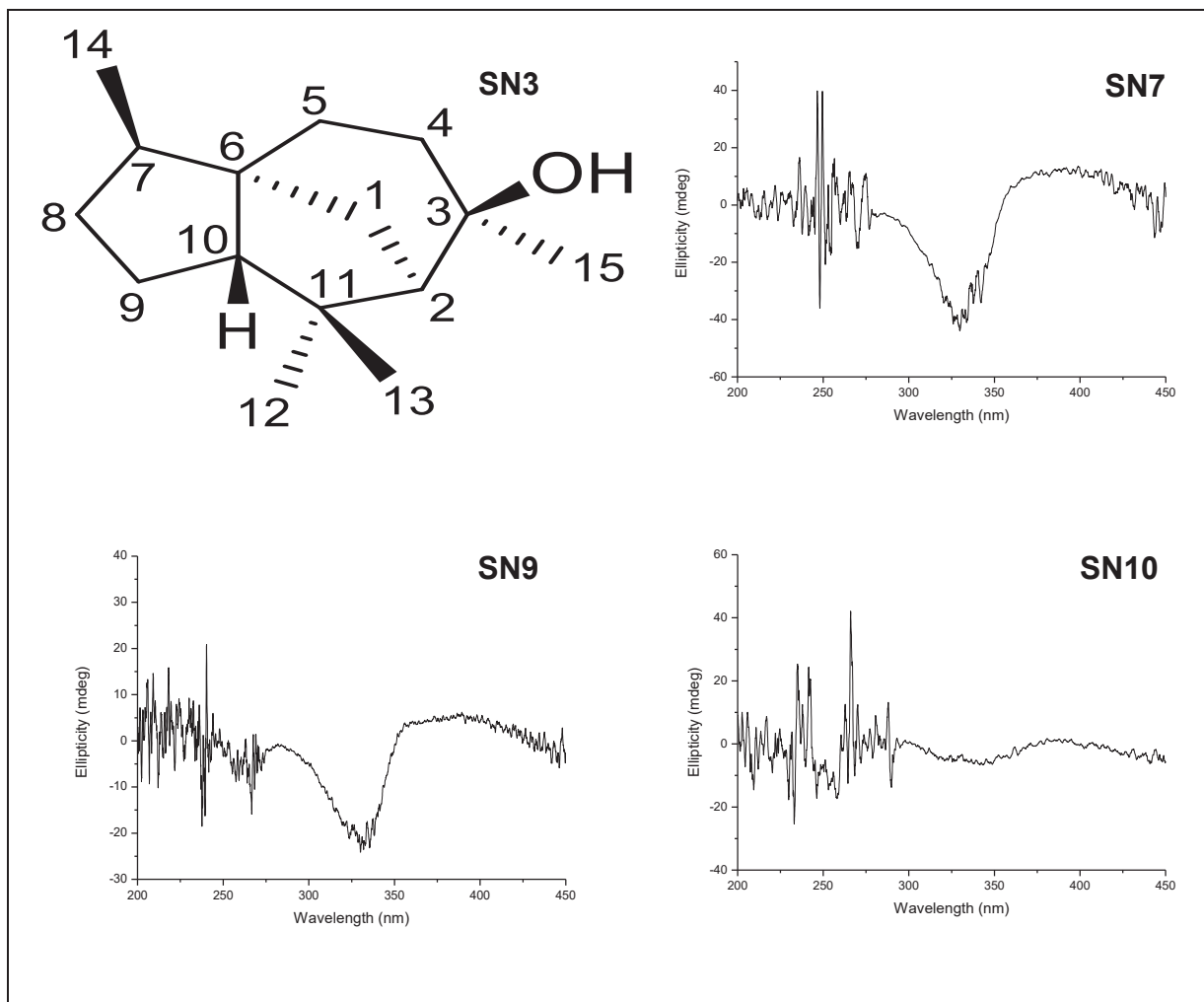
*valor calculado para o isômero 12S; ** identificada como 12*R*, mas representada como 12S por CAI et al.(2005).

Em outra abordagem, foram registrados os espectros de dicroísmo circular das naftoquinonas quirais inéditas **SN3**, **SN7**, **SN9** e **SN10** (FIGURA 94).

Observando-se esses espectros percebe-se uma grande semelhança entre eles, pois todos apresentam um efeito Cotton negativo em torno de 340 nm e um efeito Cotton positivo em torno de 380 nm. Isso indica que essas substâncias apresentam a mesma configuração absoluta.

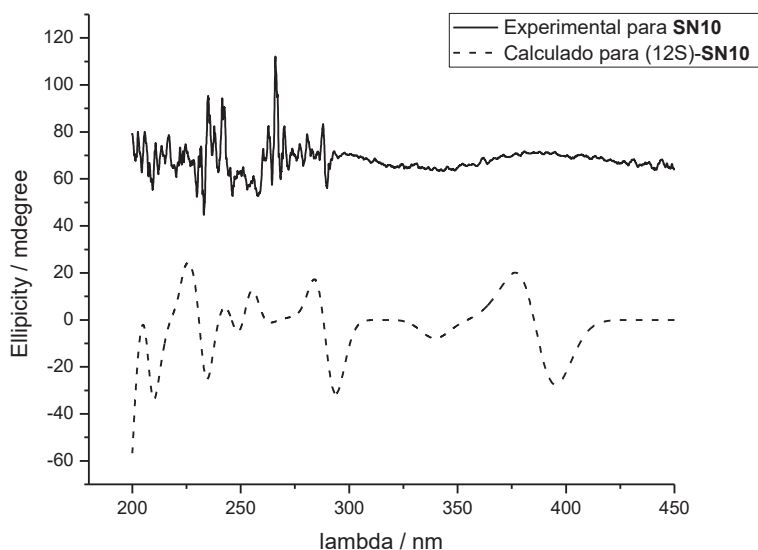
Cai e colaboradores (2005), obtiveram o espectro de dicroísmo da 6,8-diidroxi-7-metoxi- α -dunniona (**SN8**), o qual mostrou um efeito Cotton negativo em 302 nm e outro positivo em 380 nm. De acordo com eles, o primeiro efeito Cotton estaria relacionado ao grupo carbonila em C-4 e o segundo à carbonila em C-1. O efeito Cotton positivo em 380 nm indicaria uma configuração 12*R*. No entanto, como já mencionado, a substância está representada no artigo como 12*S*. Em vista dessa contradição, e dos cálculos computacionais, consideramos aqui que os espectros de dicroísmo circular obtidos para **SN3**, **SN7**, **SN9** e **SN10** são representativos da configuração 12*S*.

FIGURA 94 - ESPECTROS DE DICROÍSMO CIRCULAR DAS NAFTOQUINONAS INÉDITAS



Um comparativo entre o espectro de dicroísmo circular experimental e teórico foi realizado para **SN10** (FIGURA 95), a fim de evidenciar a configuração 12S. Neste é possível observar o efeito cotton negativo na região em torno de 340 nm nos dois espectros.

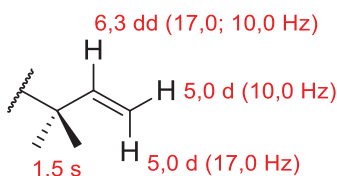
FIGURA 95 - COMPARAÇÃO ENTRE O ESPECTRO DE DICROÍSMO CIRCULAR EXPERIMENTAL E TEÓRICO DE **SN10**



5.2.2 Naftoquinonas contendo o grupo 3,3-dimetilalila

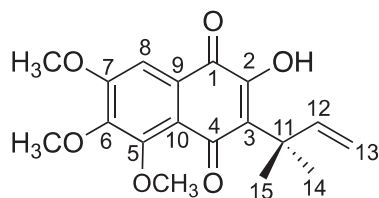
A caracterização do grupo 3,3-dimetilalila por meio do espectro de RMN de ^1H se dá pela observação de um simpleto em torno de δ_{H} 1,5, que se destaca por apresentar integral para seis hidrogênios, indicativo de duas metilas equivalentes. Também são observados três duplo-dupletos, referentes a hidrogênios olefínicos, na região de δ_{H} 5,0-6,3 com constantes de acoplamentos características de hidrogênios em relação *Z* ($J = 10,0$ Hz) e *E* ($J = 17,0$ Hz).

FIGURA 96 - ESTRUTURA E DESLOCAMENTOS QUÍMICOS DE RMN DE ^1H CARACTERÍSTICOS DO GRUPO 3,3-DIMETILALILA



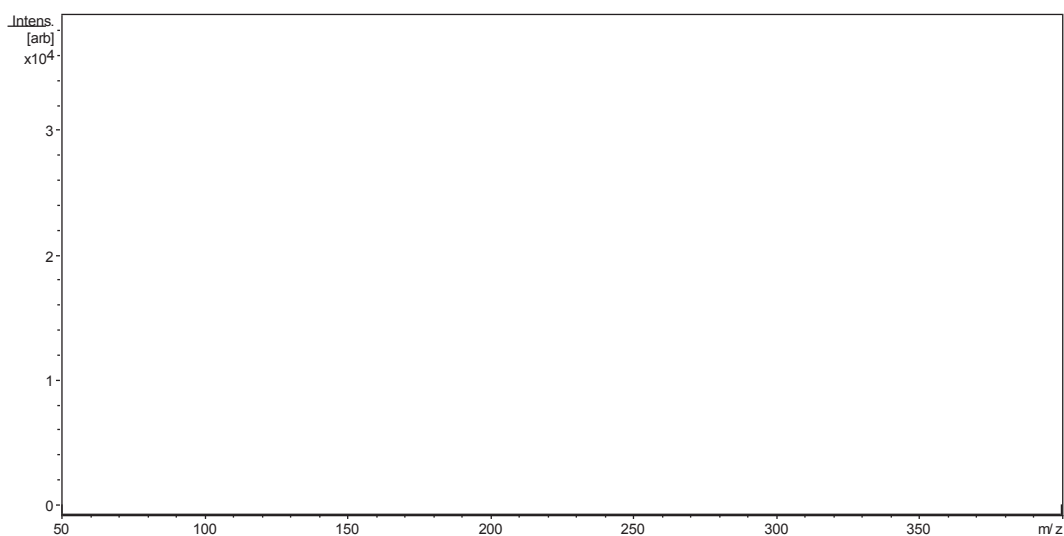
5.2.2.1 Determinação estrutural da substância **SN11**

FIGURA 97 - ESTRUTURA DA SUBSTÂNCIA **SN11**

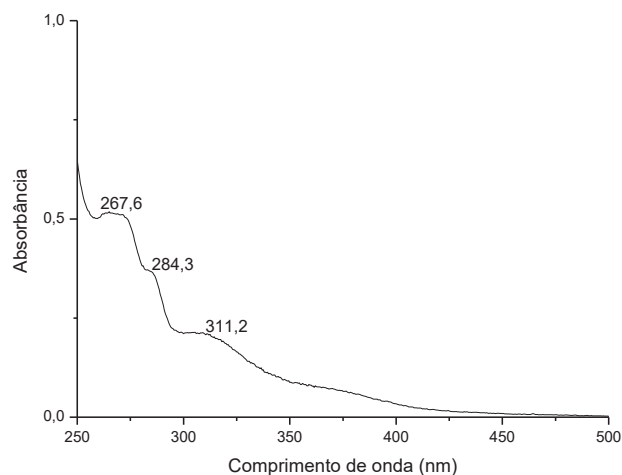


A substância **SN11** (FIGURA 97) foi isolada como um sólido vermelho, e o seu espectro de massas de alta resolução (FIGURA 98) mostrou um pico referente ao íon $[M+H]^+$ em m/z 333,1361, sugerindo a fórmula molecular $C_{18}H_{20}O_6$ (calcd. m/z 333,1338 para $C_{18}H_{21}O_6$).

FIGURA 98 - ESPECTRO DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO $[M + H]^+$ DE **SN11**



O espectro no UV-vis mostrou bandas de absorção em 267, 284 e 311 nm, características de cromóforos aromáticos ou insaturados (FIGURA 99).

FIGURA 99 - ESPECTRO DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO UV-VIS DE **SN11**

O espectro de RMN de ^1H de **SN11** (FIGURA 100) mostrou dois simpletos em δ_{H} 7,52 e 7,40, que é a região característica de hidrogênios ligados a anéis aromáticos e/ou hidroxilas fenólicas, estando coerente com o espectro no UV-Vis. Além disso, foram observados outros três simpletos em δ_{H} 3,90; 3,96 e 3,97, característicos de hidrogênios de grupos metoxila, bem como, sinais que sugeriram a presença do grupo 3,3-dimetilalila: os sinais de hidrogênios olefínicos em δ_{H} 6,27 (dd, $J = 17,5; 10,5$ Hz), δ_{H} 5,00 (dd, $J = 17,5; 0,9$ Hz) e δ_{H} 4,96 (dd, $J = 10,5; 0,9$ Hz), e um simpleto em δ_{H} 1,55, integrando para seis hidrogênios.

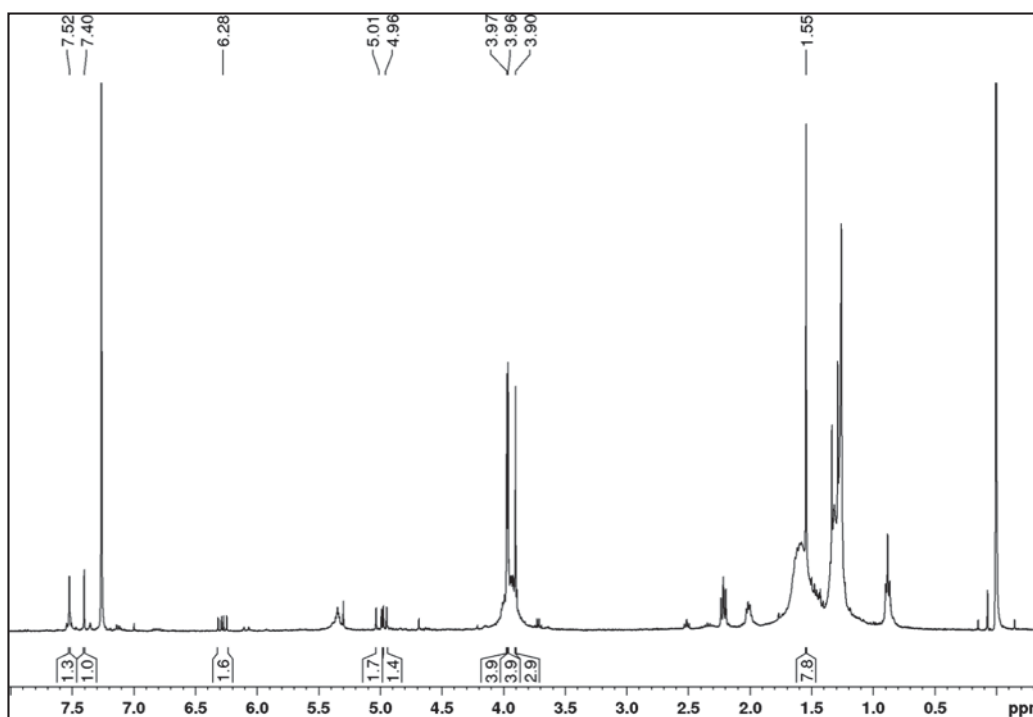
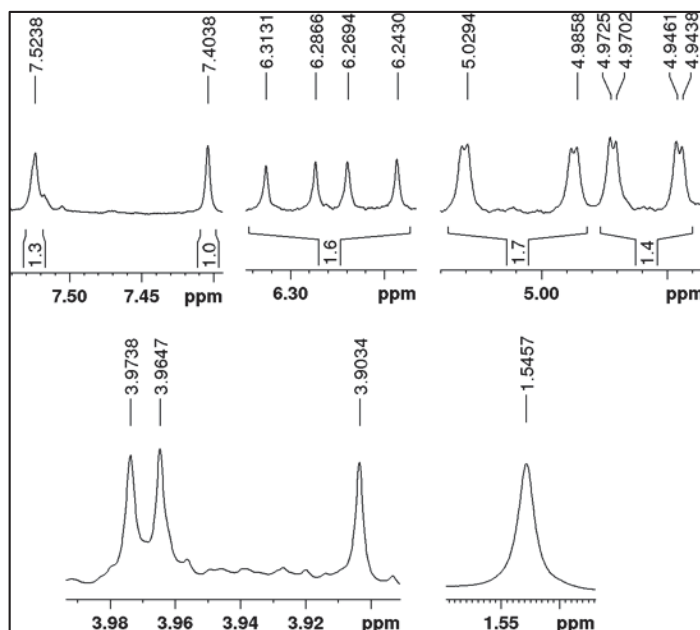
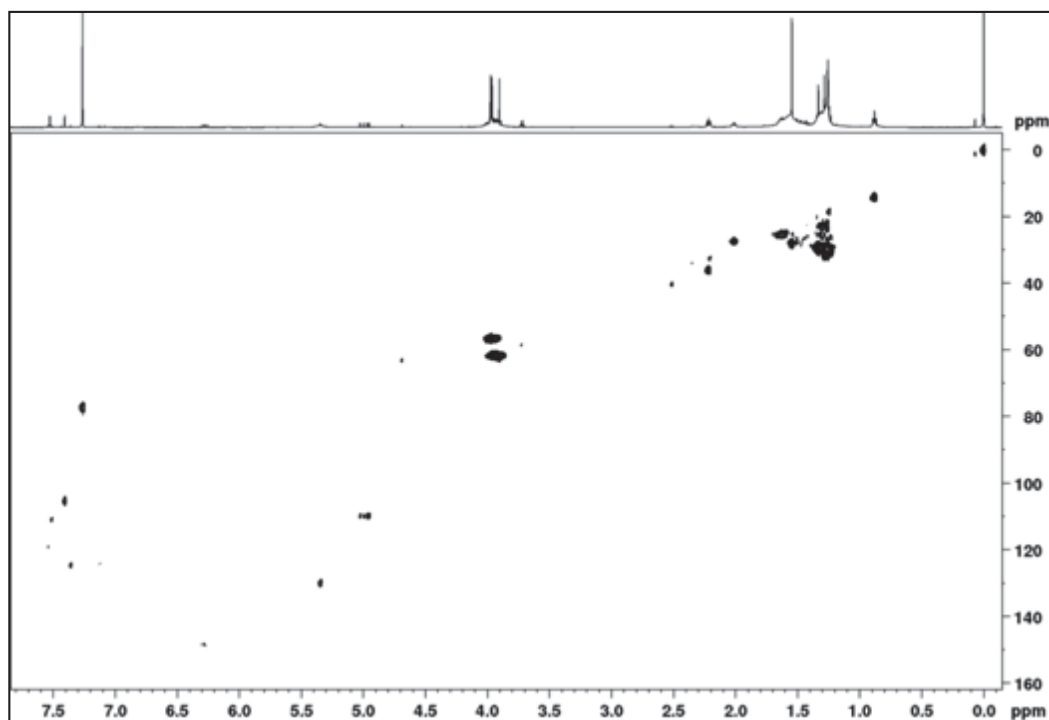
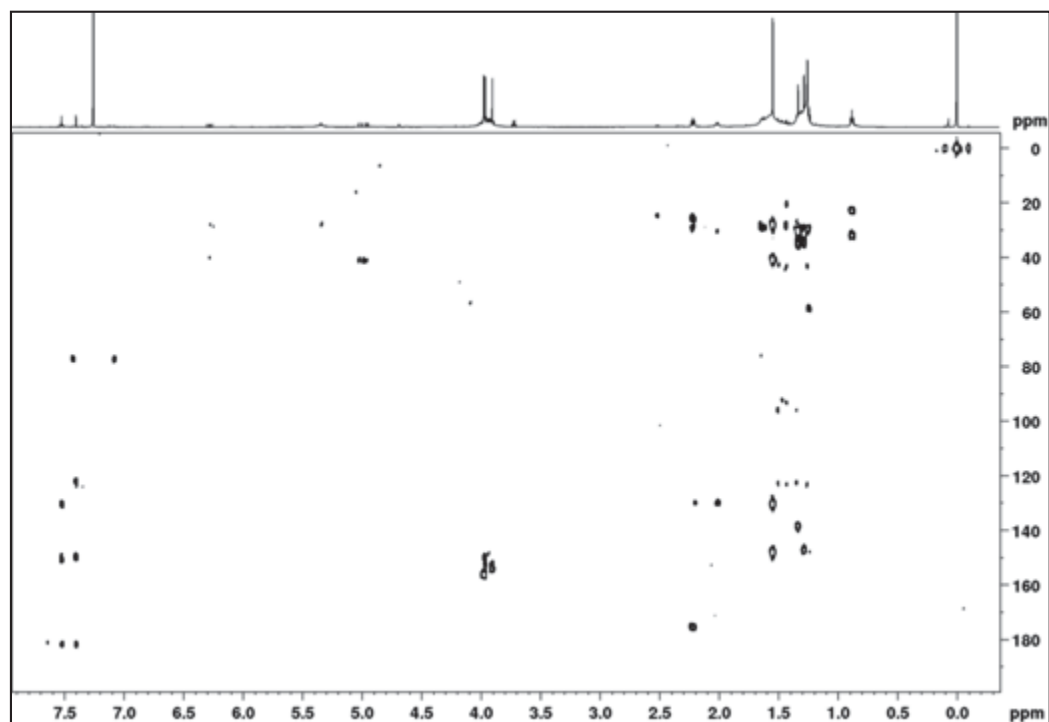
FIGURA 100 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE **SN11** (CDCl_3 , 600 MHz)

FIGURA 101 - AMPLIAÇÃO DOS SINAIS NO ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE **SN11**

Através do HSQC (FIGURA 102) foram atribuídos os hidrogênios aos seus respectivos carbonos, sendo notada a ausência de correlação do hidrogênio em δ_{H} 7,52, indicando que esse sinal era de uma hidroxila. Isso foi confirmado pelo HMBC (FIGURA 103) através da correlação desse sinal de hidrogênio com o carbono em δ_{C} 151,3 (C-2). Ainda no mapa de correlação a longa distância ^1H - ^{13}C , verificou-se que o hidrogênio em δ_{H} 7,40 (H-8) apresentava correlações com os carbonos em δ_{C} 149,6 (C-6), 122,2 (C-10), 123,8 (C-9) e 181,7 (C-1). Este último sinal foi atribuído ao grupo carbonila em C-1. Portanto, o único hidrogênio aromático estava localizado em C-8. Outras correlações importantes foram observadas entre o hidrogênio da hidroxila e os carbonos em δ_{C} 181,7 (C-1), 151,3 (C-2) e 130,5 (C-3), mostrando que a hidroxila estava em C-2, e conseqüentemente, os três grupos metoxila estavam ligados ao anel aromático em C-5, C-6 e C-7. A posição do grupo dimetilalila foi determinada pelas correlações entre os hidrogênios metílicos (H-14, H-15) e C-3.

FIGURA 102 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LIGAÇÃO DIRETA ^1H - ^{13}C DE **SN11** (CDCl_3 , 600 MHz)FIGURA 103 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LONGA DISTÂNCIA ^1H - ^{13}C DE **SN11** (CDCl_3 , 600 MHz)

Com isso, **SN11** foi identificada como uma naftoquinona derivada do dunniool (KHAMBAY et al., 1999), denominada 5,6,7-trimetoxidunniool, a qual é inédita na literatura.

FIGURA 104 - ESTRUTURA E PRINCIPAIS CORRELAÇÕES NO HMBC DE **SN11**

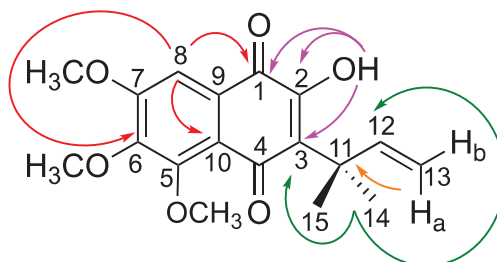


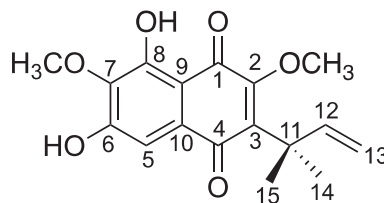
TABELA 29 - DADOS DE RMN DE **SN11** (CDCl₃, 600 MHz)

Posição	SN11		
	δ_c	δ_H ; mult. (J em Hz)	HMBC
1	181,7	-	-
2	151,3	-	-
3	130,5	-	-
4	n.o	-	-
5	154,1	-	-
6	149,6	-	-
7	156,3	-	-
8	105,3	7,40 s	1; 6; 9; 10
9	123,8	-	-
10	122,2	-	-
11	41,0	-	-
12	148,2	6,28 dd (17,5; 10,5)	11; 14; 15
13	109,9	5,01 dd (17,5; 0,9; H _a); 4,96 dd (10,5; 0,9; H _b)	11
14	28,0	1,55 s	3; 11; 12
15	28,0	1,55 s	3; 11; 12
5-OCH ₃	61,5	3,90 s	5
6-OCH ₃	61,3	3,96 s	6
7-OCH ₃	56,4	3,97 s	7
2-OH	-	7,52 s	1; 2; 3

n.o.: não observado

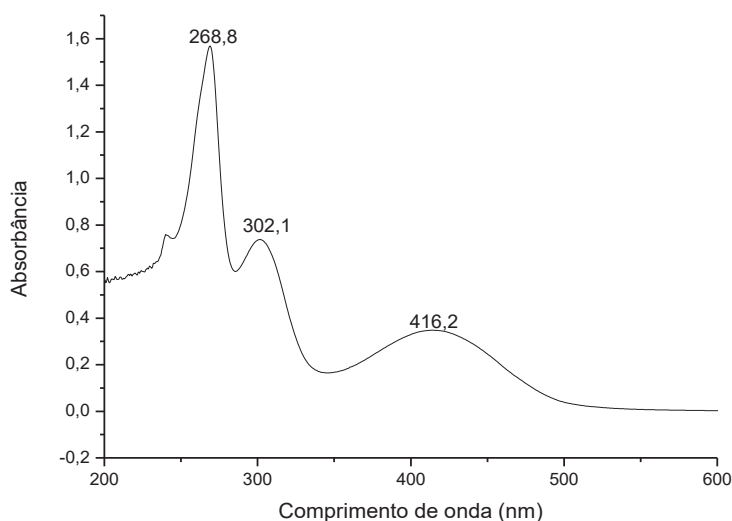
5.2.2.2 Identificação da substância **SN12**

FIGURA 105 - ESTRUTURA DA SUBSTÂNCIA **SN12**

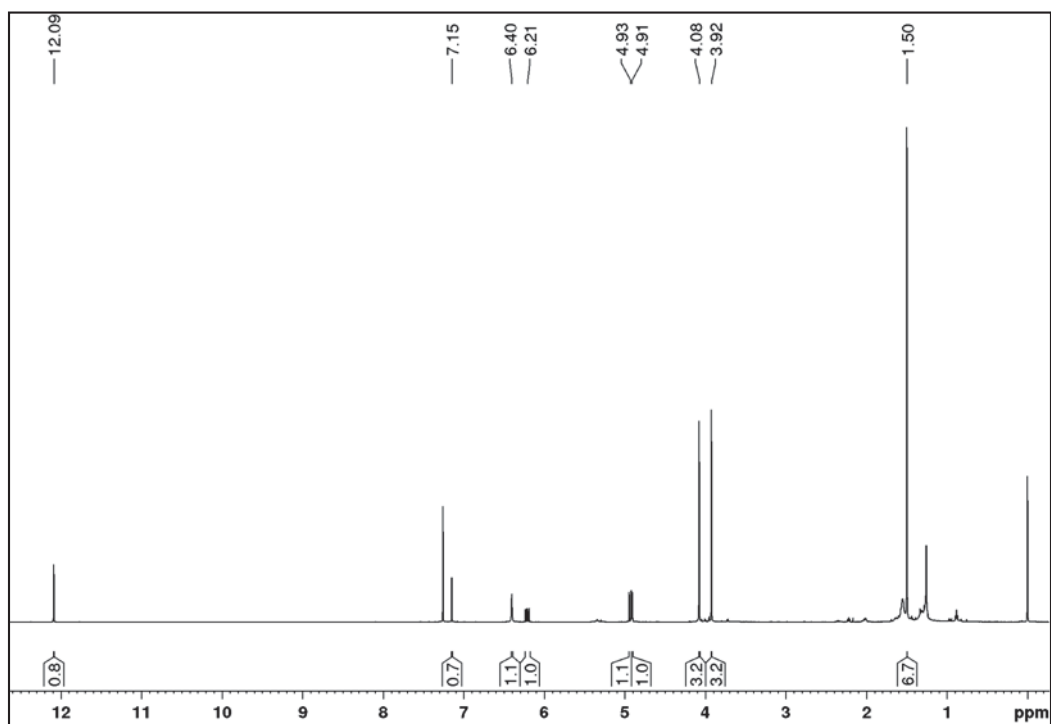
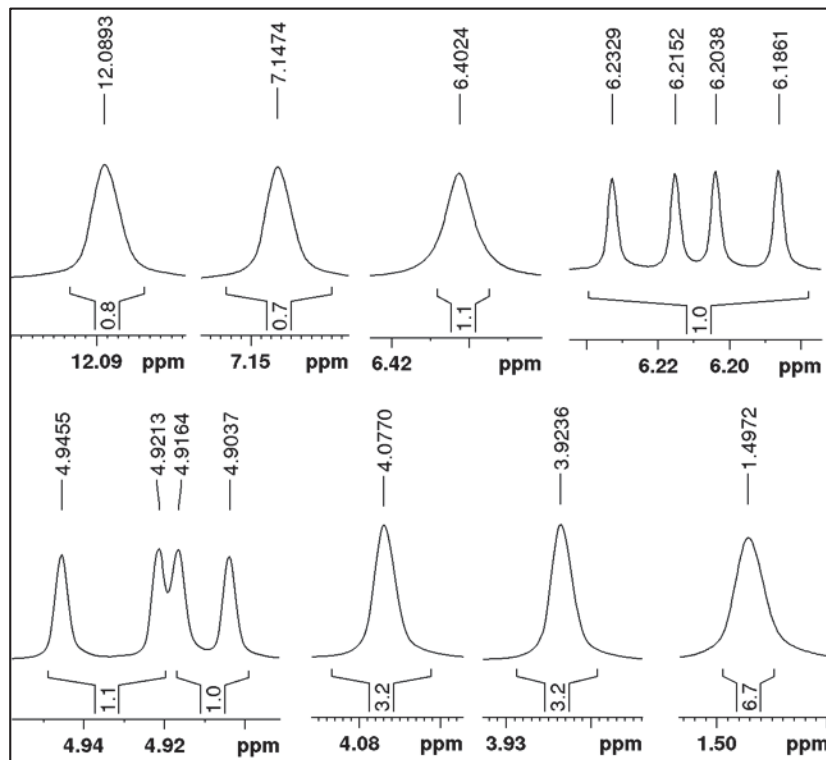


A substância **SN12** (FIGURA 105) foi isolada como um sólido amarelo, e o seu espectro de absorção no UV-vis (FIGURA 106) mostrou bandas em 240, 268, 301 e 415,2 nm indicando a presença de sistemas insaturados ou aromáticos.

FIGURA 106 - ESPECTRO NO UV-VIS DE **SN12**

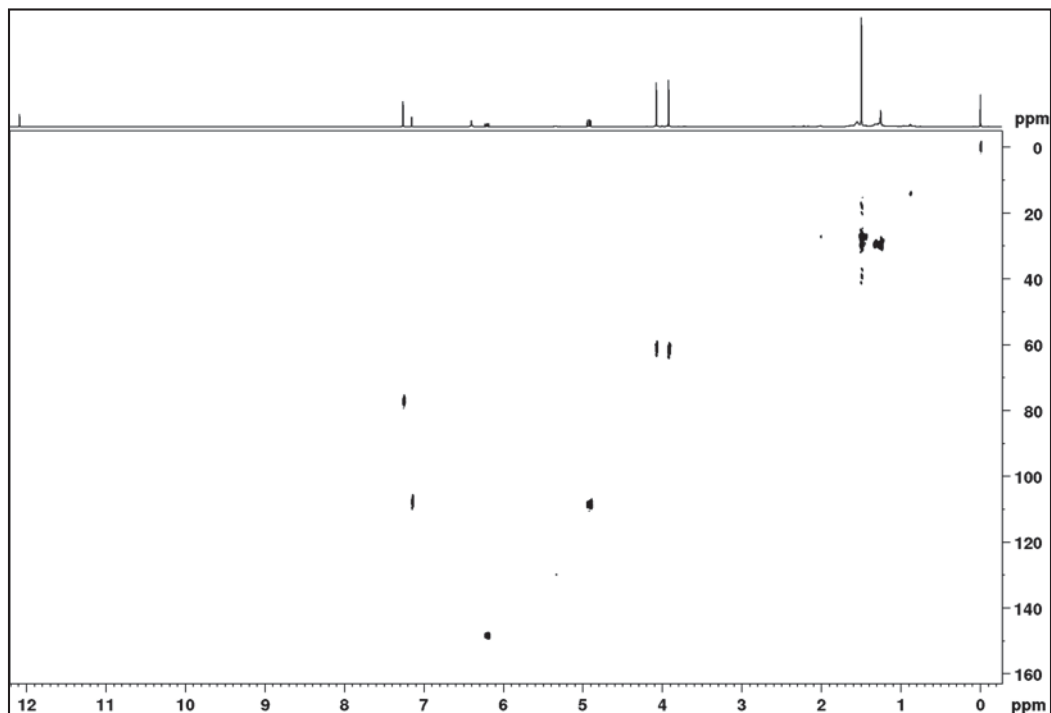


O espectro de RMN de ^1H de **SN12** (FIGURA 107) mostrou sinais que indicaram o grupo 3,3-dimetilalila em δ_{H} 6,21 (dd, $J = 17,5; 10,5$ Hz, H-12), 4,93 (d, 17,5; $\text{H}_{\text{a}}\text{-13}$), 4,91 (d, 10,5; $\text{H}_{\text{b}}\text{-13}$), e 1,50 (s, H-14, H-15). Também foram observados simpletos característicos de hidrogênios de anel aromático ou de hidroxila fenólica em δ_{H} 7,15 e δ_{H} 6,40, além de outro simpleto em δ_{H} 12,09 típico de hidrogênio de hidroxila em ligação intramolecular, e simpletos em δ_{H} 4,09 e δ_{H} 3,92 referentes a grupos metoxila.

FIGURA 107 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE **SN12** (CDCl_3 , 600 MHz)FIGURA 108 - AMPLIAÇÃO DOS SINAIS NO ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE **SN12**

No experimento de correlação direta (HSQC, FIGURA 109) foi comprovada a presença de grupos hidroxila por meio da ausência de correlação dos sinais em δ_H 12,09 e 6,40.

FIGURA 109 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LIGAÇÃO DIRETA 1H - ^{13}C DE **SN12** ($CDCl_3$, 600 MHz)



No experimento a longa distância (HMBC, FIGURA 110) destacam-se as correlações do hidrogênio em δ_H 7,15 (H-5) com uma carbonila em δ_C 184,6 (C-4), e com os carbonos em δ_C 155,0 (C-6), δ_C 137,6 (C-7) e δ_C 109,6 (C-9); e do hidrogênio em δ_H 12,09 (8-OH) com os carbonos δ_C 137,6 (C-7), δ_C 154,2 (C-8) e δ_C 109,6 (C-9), levando a localização dessa hidroxila em C-8. O outro grupo hidroxila (δ_H 6,40) foi localizado em C-6 devido às correlações apresentadas com C-5 (δ_C 107,5), C-6 e C-7. Consequentemente, os dois grupos metoxila foram alocados em C-2 e C-7.

As demais correlações em conjunto com os dados da literatura permitiram identificar **SN12** como a naftoquinona 6,8-diidroxi-7-metoxi-2-O-metildunníol, reportada primeiramente em *Lysionotus pauciflorus* (Gesneriaceae) (ZHONG et al., 2013) e também encontrada nos tubérculos (SOARES et al., 2017) e nas partes aéreas de *S. reitzii* do estado do Paraná (SILVA et al., 2019).

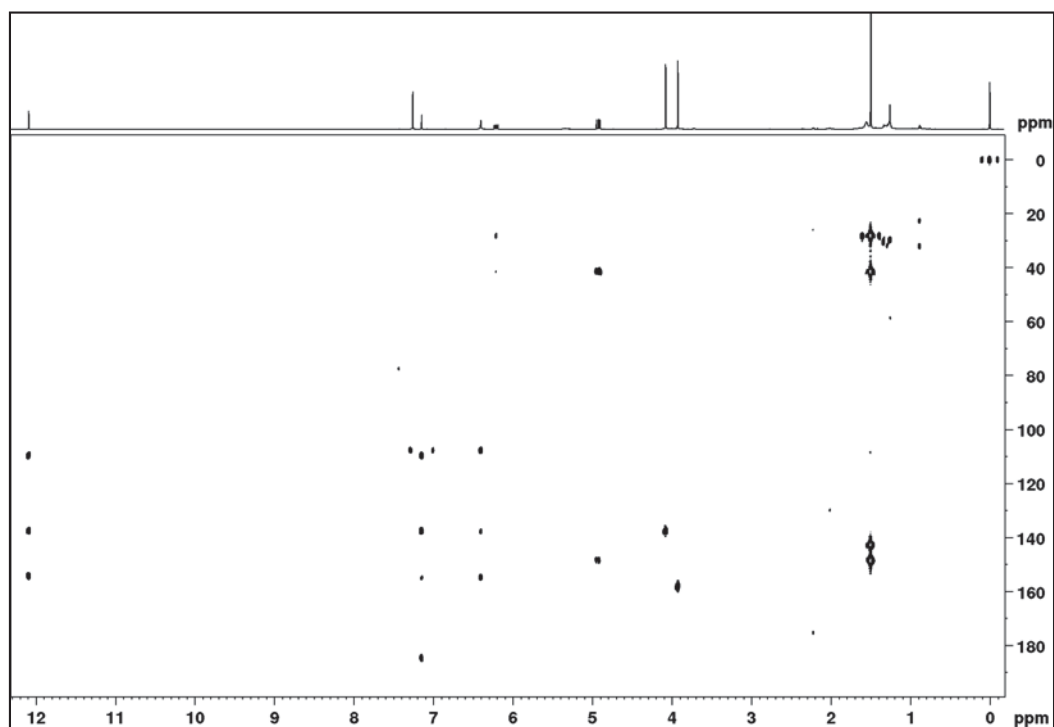
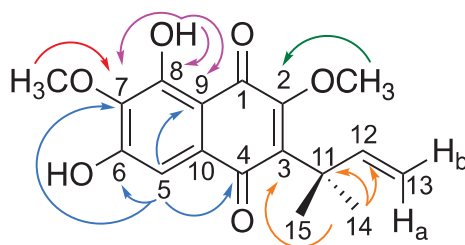
FIGURA 110 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LONGA DISTÂNCIA ^1H - ^{13}C DE **SN12** (CDCl_3 , 600 MHz)FIGURA 111 - ESTRUTURA E PRINCIPAIS CORRELAÇÕES NO HMBC DE **SN12**

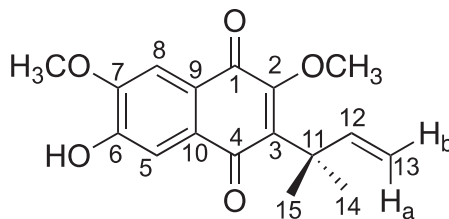
TABELA 30 - DADOS DE RMN DE **SN12** (CDCl₃, 600 MHz) E COMPARAÇÃO COM OS DADOS DA LITERATURA PARA A 6,8-DIIDROXI-7-METOXI-2-O-METILDUNNIOL (ZHONG et al., 2013; ((CH₃)₂CO-*d*₆ 400 MHz)

Posição	SN12			6,8-diidroxi-7-metoxi-2-O-metildunniol	
	δ _C	δ _H ; mult. (<i>J</i> em Hz)	HMBC	δ _C	δ _H ; mult. (<i>J</i> em Hz)
1	n.o	-	-	184,7	-
2	158,2	-	-	157,7	-
3	142,8	-	-	142,0	-
4	184,6	-	-	184,8	-
5	107,5	7,15 s	4; 6; 7; 9; 10	108,7	7,01 s
6	155,0	-	-	158,0	-
7	137,6	-	-	138,0	-
8	154,2	-	-	154,3	-
9	109,6	-	-	108,7	-
10	129,8	-	-	129,0	-
11	41,5	-	-	40,9	-
12	148,5	6,21 dd (17,5; 10,5)	11; 14; 15	148,7	6,21 dd (11,6; 7,6)
13	108,6	4,93 d (17,5; H _a); 4,91 d (10,5; H _b)	11; 12	107,6	4,92 d (11,6) 4,84 d (7,6)
14	28,2	1,50 s	3; 11; 12; 13	27,7	1,48
15	28,2	1,50 s	3; 11; 12; 13	27,7	1,48
2-OCH ₃	61,5	3,92 s	2	60,8	3,95 s
7-OCH ₃	61,1	4,08 s	7	59,8	3,91 s
6-OH	-	6,40 s	5; 6; 7	-	-
8-OH	-	12,08 s	7; 8; 9	-	-

n.o.: não observado

5.2.2.3 Identificação da substância **SN13**

FIGURA 112 - ESTRUTURA DA SUBSTÂNCIA **SN13**



A substância **SN13** (FIGURA 112) foi isolada como um sólido vermelho. O seu espectro de RMN de ^1H (FIGURA 113) apresentou sinais de hidrogênios típicos do grupo dimetilalila como descritos anteriormente (FIGURA 96, p.155). Comparando **SN13** com **SN12** as diferenças são observadas com a presença de dois simpletos em δ_{H} 7,47 (H-5) e δ_{H} 7,44 (H-8), característicos de hidrogênios ligados ao anel aromático, sugerindo um anel tetrassubstituído com hidrogênios em uma relação *para*. Foram também observados outros três simpletos, sendo dois deles referentes a grupos metoxila em δ_{H} 4,02 e 3,91, e o terceiro em δ_{H} 6,11 foi atribuído a uma hidroxila.

FIGURA 113 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE **SN13** (CDCl_3 , 400 MHz)

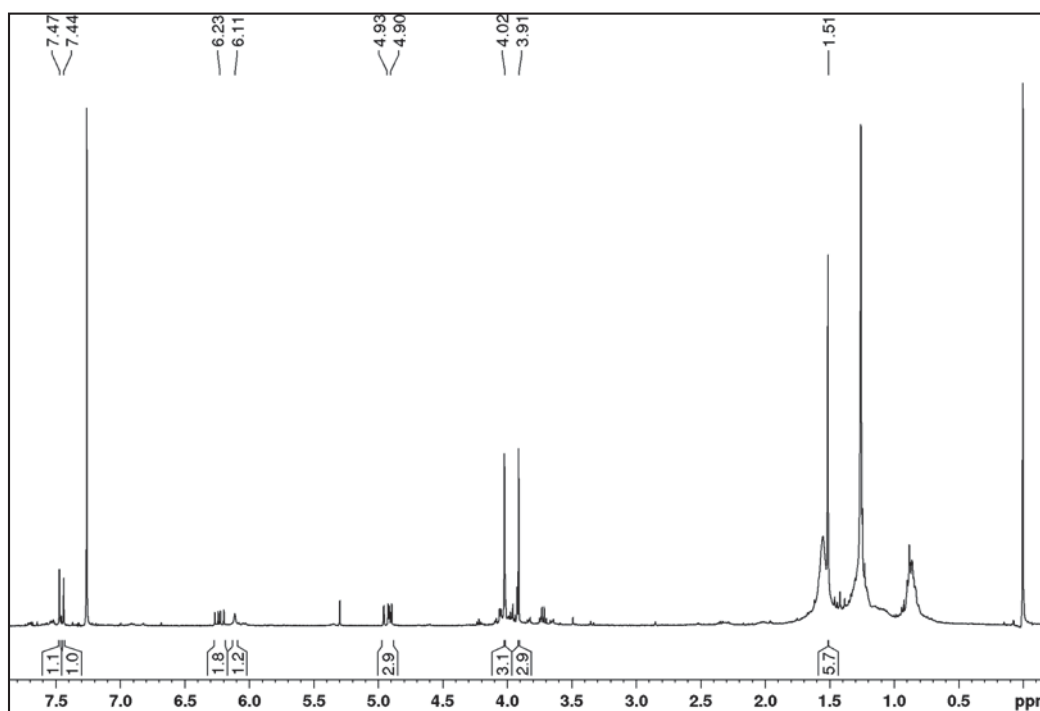
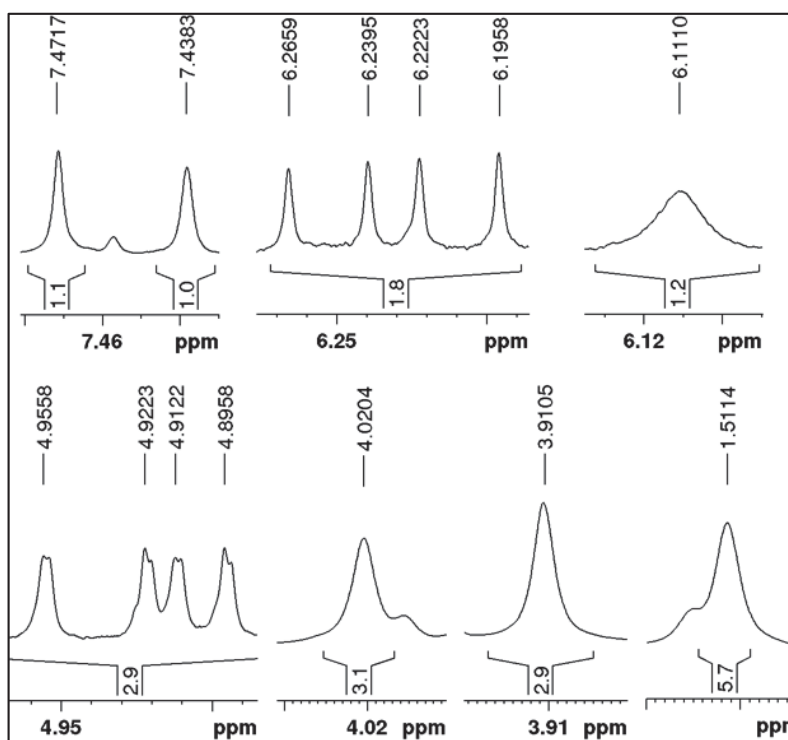


FIGURA 114 - AMPLIAÇÃO DOS SINAIS NO ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE **SN13**

O mapa de correlação a ligação direta (FIGURA 115) confirmou que o sinal em δ_{H} 6,11 era do hidrogênio de um grupo hidroxila pela ausência de correlação. Já no mapa de correlação a longa distância (FIGURA 116), esse hidrogênio e H-8 (δ_{H} 7,44) correlacionaram com o carbono em δ_{C} 150,7 (C-5), levando a localização da hidroxila em C-6. Outras correlações apresentadas por H-8 foram com uma carbonila em δ_{C} 181,2 (C-1) e um carbono quaternário de anel aromático em δ_{H} 129,1 (C-10). Por outro lado, H-5 (δ_{H} 7,47) correlacionou com outra carbonila em δ_{C} 185,6 (C-4), confirmando uma 1,4-naftoquinona, e também com o carbono em δ_{C} 150,0 (C-7), o qual estava ligado a um grupo metoxila. As demais correlações levaram ao outro grupo metoxila na posição C-2 (δ_{C} 150,0) e ao grupo dimetilalila em C-3 (δ_{C} 141,2).

Esses dados nos levaram a identificação de **SN13** como sendo 6-hidroxi-7-metoxi-2-O-metildunniol, um derivado do dunniol, previamente isolado de *S. hatschbachii* (AMORIM et al., 2017).

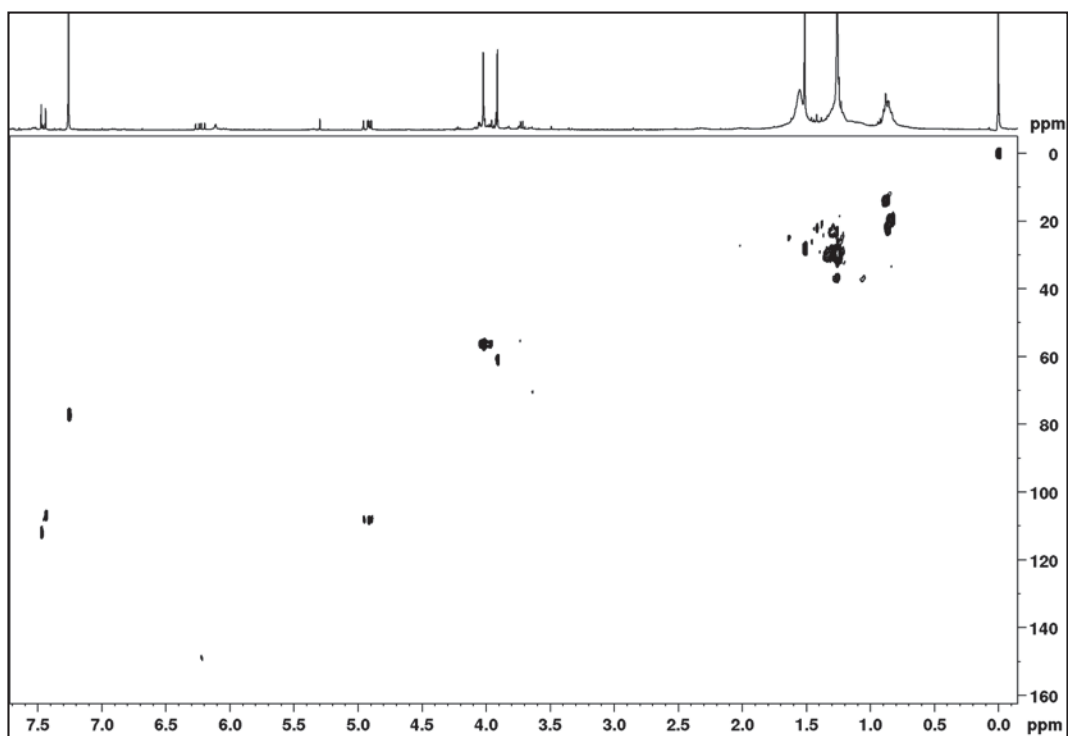
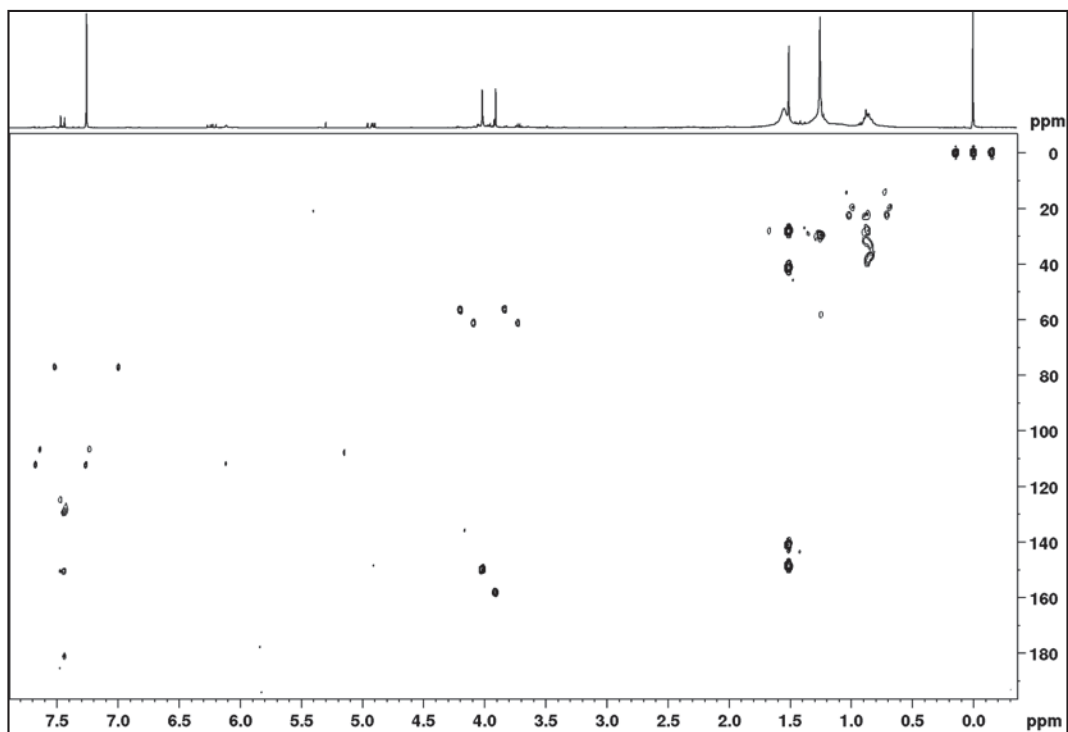
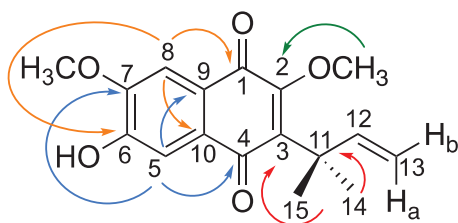
FIGURA 115 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LIGAÇÃO DIRETA ^1H - ^{13}C DE **SN13** (CDCl_3 , 400 MHz)FIGURA 116 – MAPA DE CORRELAÇÃO A LONGA DISTÂNCIA ^1H - ^{13}C DE **SN13** (CDCl_3 , 400 MHz)

FIGURA 117 - ESTRUTURA E PRINCIPAIS CORRELAÇÕES NO HMBC DE **SN13**TABELA 31 - DADOS DE RMN DE **SN13** (CDCl₃, 400 MHz) E COMPARAÇÃO COM OS DADOS DA LITERATURA PARA A 6-HIDROXI-7-METOXI-2-O-METILDUNNIOL (AMORIM et al., 2017)

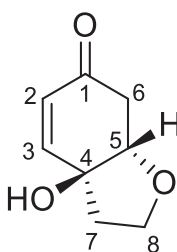
Posição	SN13			6-hidroxi-7-metoxi-2-O-metildunninol	
	δ_c	δ_H ; mult. (J em Hz)	HMBC	δ_c	δ_H ; mult. (J em Hz)
1	181,2	-	-	181,2	-
2	158,3	-	-	158,3	-
3	141,2	-	-	141,2	-
4	185,6	-	-	185,6	-
5	112,2	7,47 s	4; 7; 9	112,2	7,47 s
6	150,7	-	-	150,7	-
7	150,0	-	-	150,0	-
8	106,8	7,44 s	1; 6; 10	106,8	7,44 s
9	124,9	-	-	124,9	-
10	129,1	-	-	129,1	-
11	41,5	-	-	41,5	-
12	149,0	6,23 dd (17,4; 10,6)	-	149,0	6,23 dd (17,4; 10,6)
13	108,3	4,93 dd (17,4; 0,8; H _a); 4,90 dd (10,6; 0,8; H _b)	-	108,3	4,93 dd (17,4; 0,8; H _a); 4,90 dd (10,6; 0,8; H _b)
14	28,2	1,51 s	3; 11; 12; 15	28,2	1,51 s
15	28,2	1,51 s	3; 11; 12; 14	28,2	1,51 s
2-OCH ₃	61,0	3,91 s	2	61,0	3,91 s
7-OCH ₃	56,4	4,02 s	7	56,4	4,02 s
6-OH	-	6,11 s	5	-	6,11 s

5.3 CICLOEXILETANOIDES

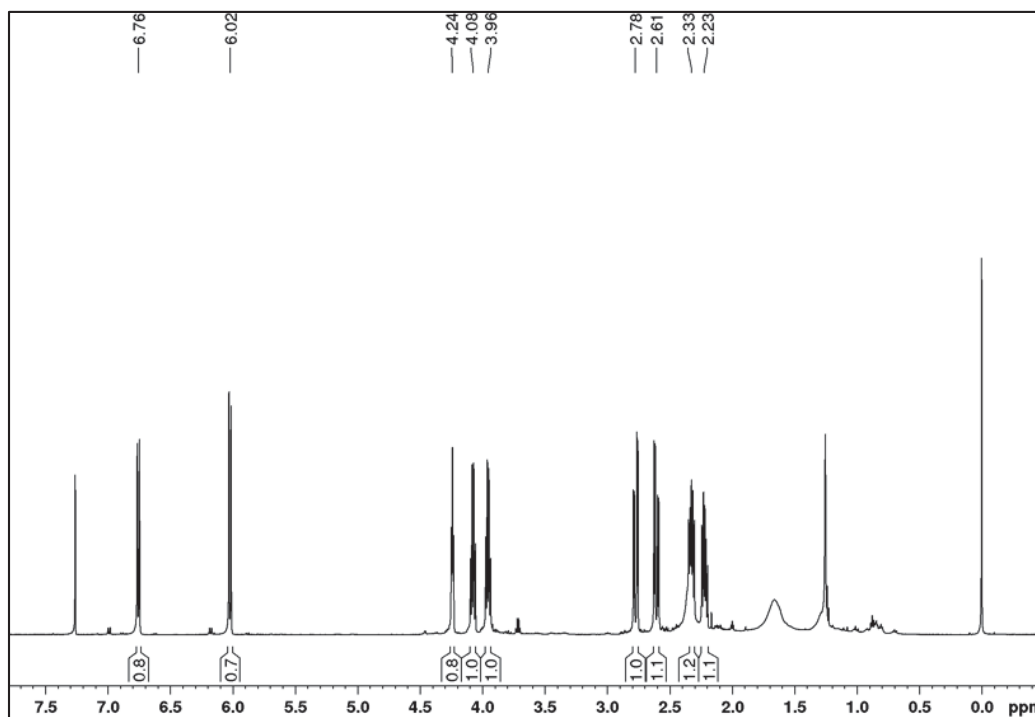
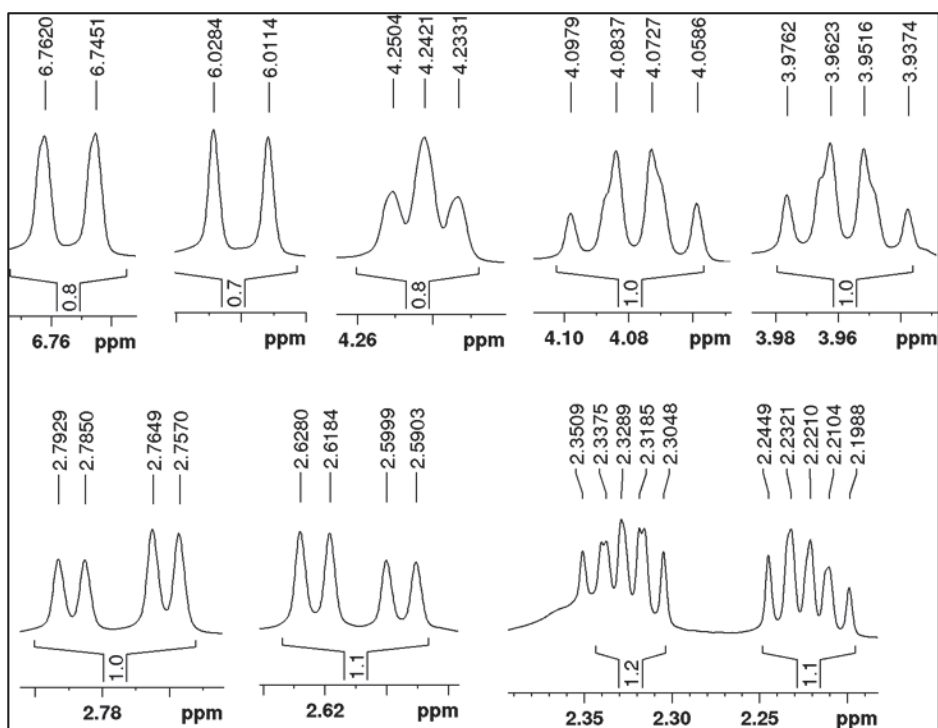
Várias substâncias com um esqueleto básico C₆-C₂ são sintetizadas pelas plantas. O cicloexiletanoide mais comum isolado de espécies de *Sinningia* é a halleridona, que foi encontrada em seis das dez espécies já estudadas (**9**, TABELA 2). No presente trabalho foram isolados dois cicloexiletanoides (**SN14** e **SN15**) já conhecidos.

5.3.1 Identificação da substância **SN14**

FIGURA 118 - ESTRUTURA DA SUBSTÂNCIA **SN14**



A substância **SN14** (FIGURA 118) foi isolada como um óleo amarelo. Em seu espectro de RMN de ¹H (FIGURA 119) foram observados sinais característicos de hidrogênios olefínicos, sendo um duplo-duplete em δ_H 6,76 ($J = 10,2; 1,5$ Hz) e um duplete em δ_H 6,02 ($J = 10,2$ Hz). Além desses, notou-se sinais característicos de hidrogênios metilênicos na região de δ_H 2,22 – 2,78, de hidrogênios oximetilênicos em δ_H 3,96 (dd, $J = 8,6; 6,4$ Hz) e 4,08 (dd, $J = 8,6; 6,4$ Hz), e de um hidrogênio oximetínico em δ_H 4,24 (t, $J = 5,3$).

FIGURA 119 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE **SN14** (CDCl_3 , 600 MHz)FIGURA 120 - AMPLIAÇÃO DOS SINAIS DO ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE **SN14**

Os experimentos de correlação direta (FIGURA 121) e longa distância (FIGURA 122) mostraram que o hidrogênio em δ_{H} 6,76 estava ligado ao carbono em δ_{C} 149,2 (C-3), e correlacionava com os carbonos em δ_{C} 81,0 (C-5), 39,2 (C-7) e

com uma carbonila de cetona α , β -insaturada em δ_C 198,0 (C-1). O hidrogênio em δ_H 6,02 estava ligado ao carbono em δ_C 128,0 (C-2) e correlacionava com os carbonos em δ_C 39,2 (C-7) e 74,6 (C-4).

FIGURA 121 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LIGAÇÃO DIRETA 1H - ^{13}C DE **SN14** ($CDCl_3$, 600 MHz)

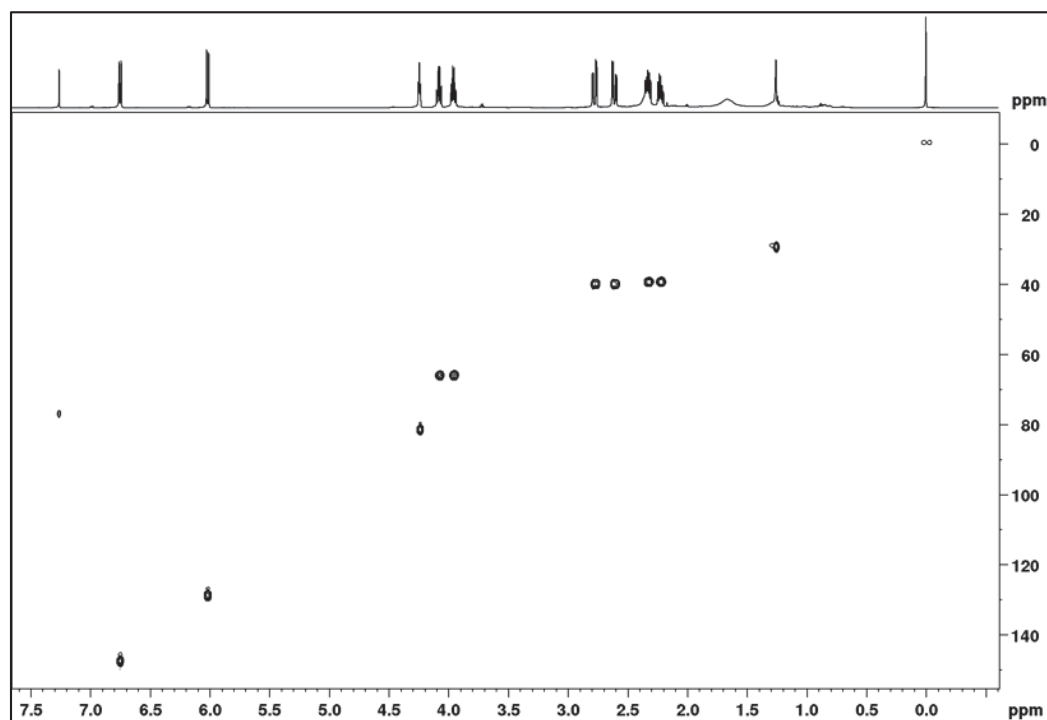
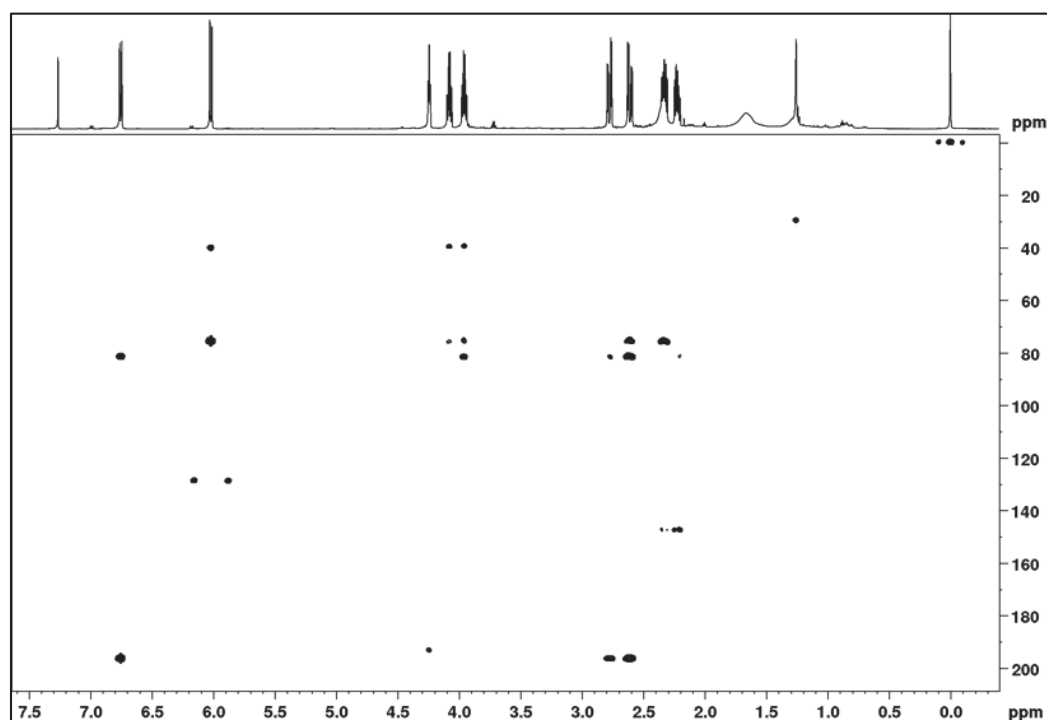


FIGURA 122 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LONGA DISTÂNCIA 1H - ^{13}C DE **SN14** ($CDCl_3$, 600 MHz)



Já com esses dados e comparação com a literatura foi possível propor a estrutura de **SN14** como sendo da halleridona (MESSANA et al., 1984). É interessante notar que H-3 (δ_H 6,76) apresentou-se como um duplo-duplete com uma constante de acoplamento a longa distância ($J = 1,5$ Hz). Os acoplamentos a mais de três ligações são vistos apenas em compostos cíclicos quando há um alinhamento geométrico favorável ao longo da cadeia H-C-C-C-H conhecido como “acoplamento em W” (GUNTHER; JIKELI 1977). No caso da halleridona, esse acoplamento ocorre entre os hidrogênios H-3 e H-5 somente quando a junção entre os anéis é *cis*; no isômero *trans* H-3 aparece como um duplete (MESSANA et al., 1984).

FIGURA 123 - ESTRUTURA E PRINCIPAIS CORRELAÇÕES NO HMBC DE **SN14**

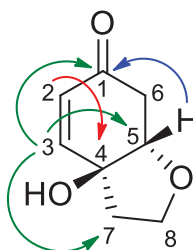
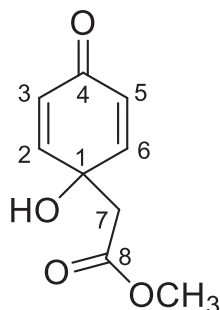


TABELA 32 - DADOS DE RMN DE **SN14** (CDCl₃, 600 MHz) E COMPARAÇÃO COM OS DADOS DA LITERATURA PARA A HALLERIDONA (MESSANA et al., 1984, CDCl₃, 250 MHz)

Posição	SN14			Halleridona	
	δ_C	δ_H ; mult. (J em Hz)	HMBC	δ_C	δ_H ; mult. (J em Hz)
1	198,0	-	-	197,7	-
2	128,0	6,02 d (10,2)	4; 6	127,6	6,02 d (10,0)
3	149,2	6,76 dd (10,2; 1,5)	1; 5; 7	149,2	6,86 dd (10,0; 1,5)
4	74,6	-	-	74,7	-
5	81,0	4,24 dd (5,3; 4,7)	1; 3; 4	80,8	4,28 dt (4,0; 1,5)
6ax	39,2	2,78 dd (16,9; 4,7)	1; 2; 4; 5	39,2	2,70 m
6eq		2,61 dd (16,9; 5,3)	1; 2; 4; 5		
7ax	39,8	2,30 – 2,35 m	1; 3; 4	39,7	2,30 t (7,0)
7eq		2,20 – 2,25 m	1; 3; 4		
8ax	66,2	4,08 dd (8,6; 6,4)	4; 5; 7	65,9	3,96 t (7,0)
8eq		3,96 dd (8,6; 6,4)	4; 5; 7		

5.3.2 Identificação da substância **SN15**

FIGURA 124 - ESTRUTURA DA SUBSTÂNCIA **SN15**



A substância **SN15** (FIGURA 124) foi encontrada em várias frações do extrato em acetato de etila das partes aéreas de *S. mauroana*. O seu espectro de RMN de ^1H (FIGURA 125) é relativamente simples, sendo observados sinais na região de hidrogênios olefínicos, sendo dois dupletos em δ_{H} 6,95 ($J = 10,2$ Hz; H-2 e H-6) e 6,20 ($J = 10,2$ Hz; H-3 e H-5), integrando para dois hidrogênios cada; um simpleto em δ_{H} 3,76, com integral para três hidrogênios, característico de hidrogênios de metoxila; e outro simpleto em δ_{H} 2,70, com integral para dois hidrogênios, característicos de hidrogênios metilênicos vizinhos a um grupo carbonila.

FIGURA 125 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE **SN15** (CDCl_3 , 400 MHz)

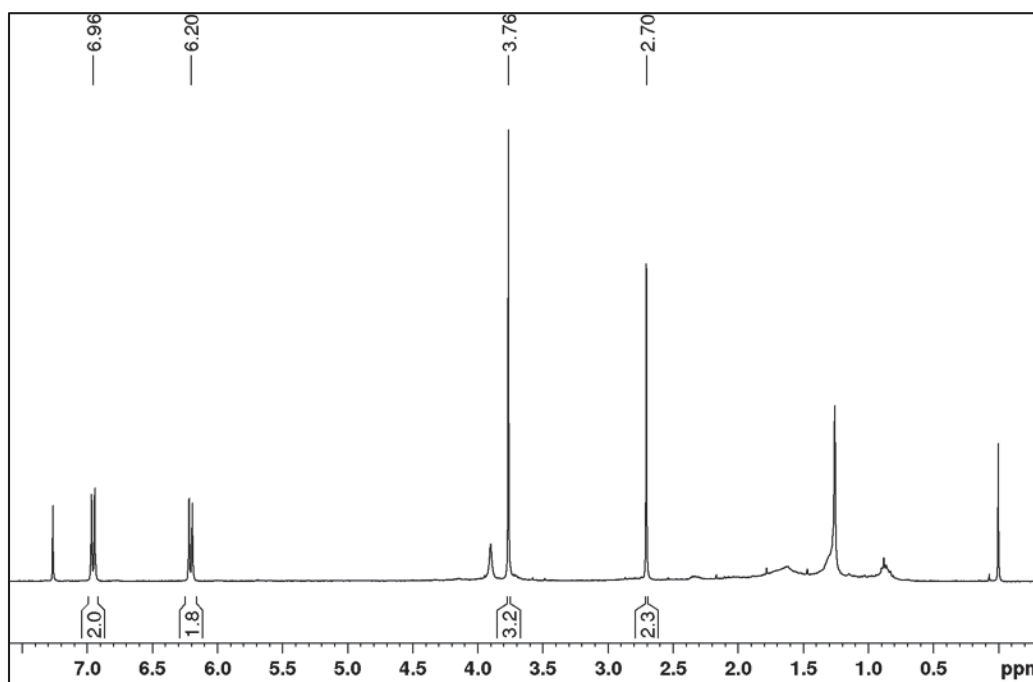
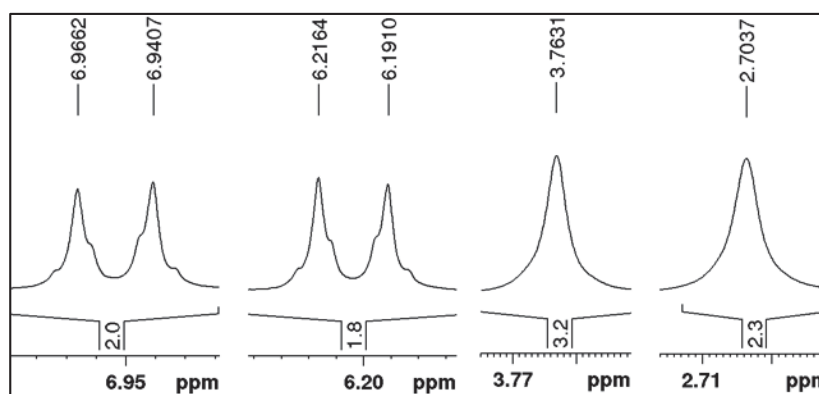


FIGURA 126 - AMPLIAÇÃO DOS SINAIS DO ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE **SN15**

Através dos experimentos de correlação direta (FIGURA 127) e a longa distância (FIGURA 128) verificou-se a presença de sete carbonos diferentes, sendo um deles correspondente a um grupo metoxila em δ_{C} 52,3, ligado a uma carbonila de éster em δ_{C} 171,4 (C-8). Além disso, foram observados sinais para um grupo metileno (δ_{C} 43,3, C-7), dois carbonos olefínicos (δ_{C} 128,4 e 148,8), um carbono oxigenado quaternário (δ_{C} 67,5, C-1), e outro grupo carbonila (δ_{C} 185,1, C-4). A posição do grupo éster foi definida pelas correlações entre H-7 (δ_{H} 2,70) e os carbonos em δ_{C} 67,5 (C-1), 148,8 (C-2) e 171,4 (C-8).

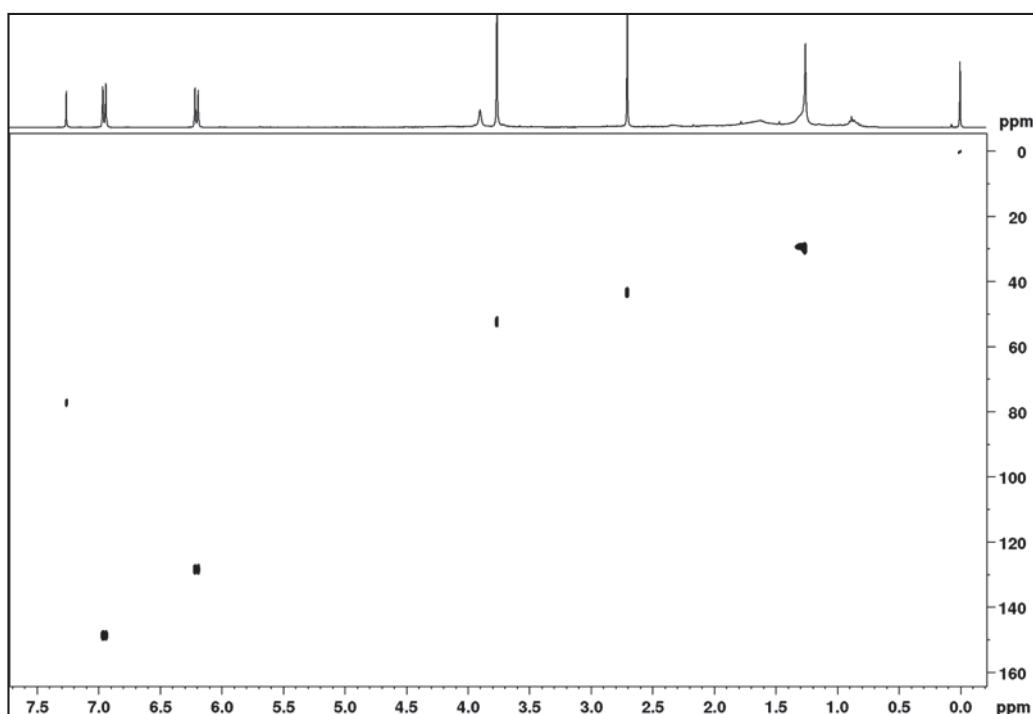
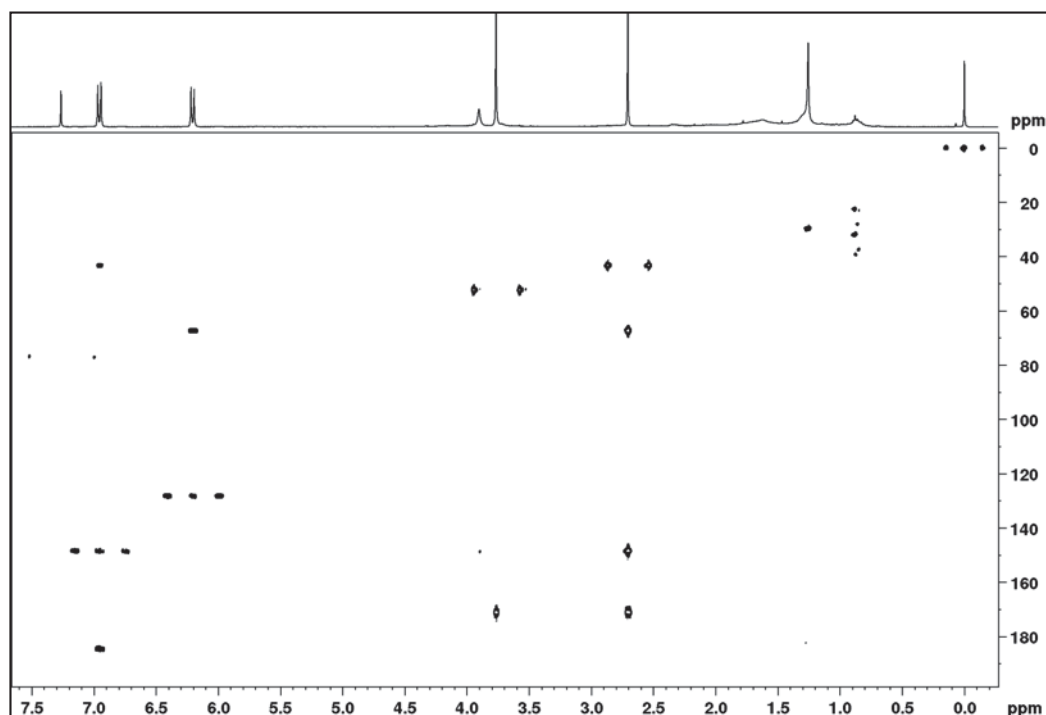
FIGURA 127 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LIGAÇÃO DIRETA ^1H - ^{13}C DE **SN15** (CDCl_3 , 400 MHz)

FIGURA 128 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LONGA DISTÂNCIA ^1H - ^{13}C DE **SN15** (CDCl_3 , 400 MHz)

Essas e as demais correlações observadas no HMBC (TABELA 33) levaram à estrutura da jacaranona (XU et al., 2003). Essa substância foi isolada primeiramente em *Jacaranda caucana* (YVIN et al., 1985), e encontrada recentemente nas partes aéreas de *S. reitzii* "PR" (SILVA et al., 2019).

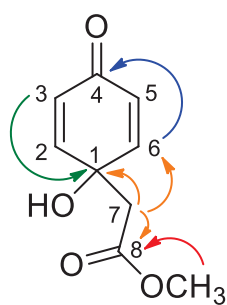
FIGURA 129 - ESTRUTURA E PRINCIPAIS CORRELAÇÕES NO HMBC DE **SN15**

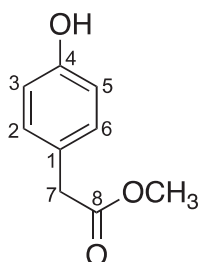
TABELA 33 - DADOS DE RMN DE **SN15** (CDCl₃, 400 MHz) E COMPARAÇÃO COM OS DADOS DA LITERATURA PARA A JACARANONA (CDCl₃, XU, et al., 2003)

Posição	SN15			Jacaranona	
	δ_c	δ_H ; mult. (J em Hz)	HMBC	δ_c	δ_H ; mult. (J em Hz)
1	67,5	-	-	67,4	-
2 e 6	148,8	6,95 d (10,2)	4, 7	148,7	6,96 d (10,0)
3 e 5	128,4	6,20 d (10,2)	1	128,4	6,21 d (10,0)
4	185,1	-	-	184,8	-
7	43,4	2,70 s	1, 2, 6, 8	43,3	2,71 s
8	171,4	-	-	171,3	-
OCH ₃	52,3	3,76 s	8	52,3	4,00 s

5.4 FENILETANOIDES

Assim como nos cicloexiletanoides, os feniletanoides apresentam um esqueleto básico C₆-C₂. Nesse trabalho foram isolados dois feniletanoides, sendo **SN16** encontrado nas partes aéreas de *S. mauroana* e **SN17**, isolado pela primeira vez no gênero, nos tubérculos de *S. macrostachya*.

5.4.1 Identificação da substância **SN16**

FIGURA 130 - ESTRUTURA DA SUBSTÂNCIA **SN16**

O espectro de RMN de ¹H (FIGURA 131) da substância **SN16** (FIGURA 130) é semelhante ao da substância anterior, com apenas quatro sinais, consistindo em dois dupletos em δ_H 7,07 (H-3 e H-5) e 6,72 (H-2 e H-6), com constante de acoplamento de 8,5 Hz, e integrando para dois hidrogênios cada, típicos de um anel aromático 1,4-dissubstituído. Além disso, foi observada a presença de dois

simpletos, um deles em δ_H 3,66 com integral para três hidrogênios, característicos de hidrogênios de grupo metoxila, e o outro em δ_H 3,52 com integral para dois hidrogênios. Esse deslocamento químico é característico de hidrogênios metilênicos vizinhos a uma carbonila e a um anel aromático.

FIGURA 131 - ESPECTRO DE RMN DE 1H DE **SN16** (CH_3OH-d_4 , 400 MHz)

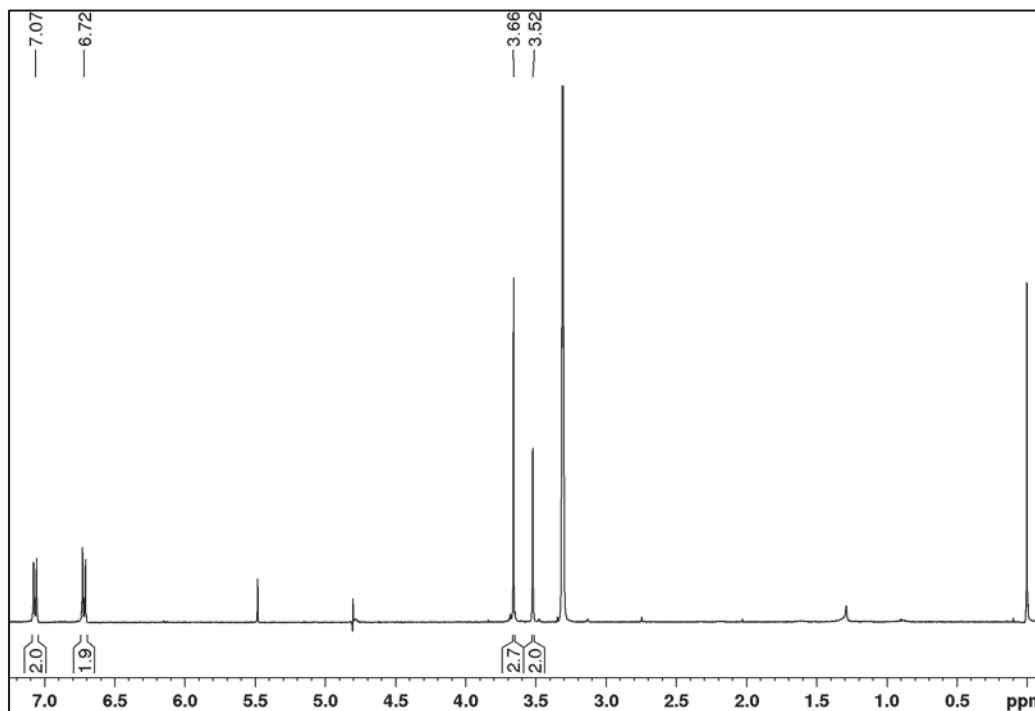
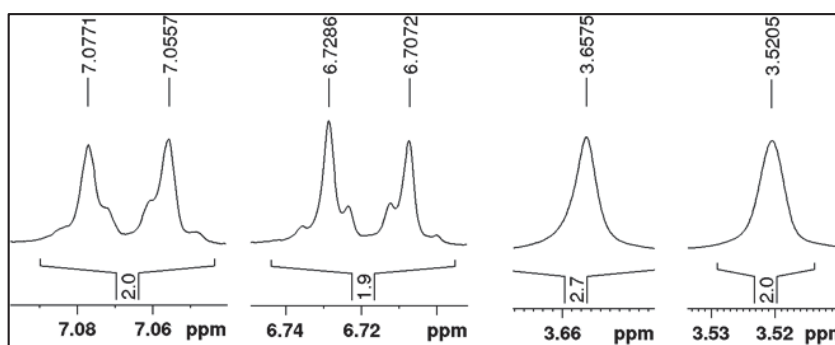


FIGURA 132 - AMPLIAÇÃO DOS SINAIS DO ESPECTRO DE RMN DE 1H DE **SN16**



Pelo mapa de correlação a ligação direta 1H - ^{13}C (FIGURA 133) foi possível atribuir os hidrogênios a seus respectivos carbonos. Por meio do mapa de correlação a longa distância 1H - ^{13}C (FIGURA 134), verificou-se que os hidrogênios em δ_H 3,52 (H-7) tinham correlação com um carbono carbonílico em δ_C 174,5 (C-8), característico de carbonila de éster, um carbono quaternário em δ_C 126,3 (C-1) e

com os carbonos em δ_C 130,9 (C-2 e C-6). Com isso foi possível deduzir que esse grupo metileno estava entre o anel aromático e o grupo carbonila (C-8). Foi observado também que os hidrogênios em δ_H 7,07 (H-2 e H-6) correlacionavam com um carbono oxigenado em δ_C 157,8 que foi atribuído ao C-4. Desse modo, **SN16** foi identificada como 4-hidroxifenilacetato de metila (KISIEL et al., 2000), uma substância isolada previamente das folhas de *Sinningia reitzii* "PR" (SILVA et al., 2019).

FIGURA 133 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LIGAÇÃO DIRETA 1H - ^{13}C DE **SN16** (CH_3OH-d_4 , 400 MHz)

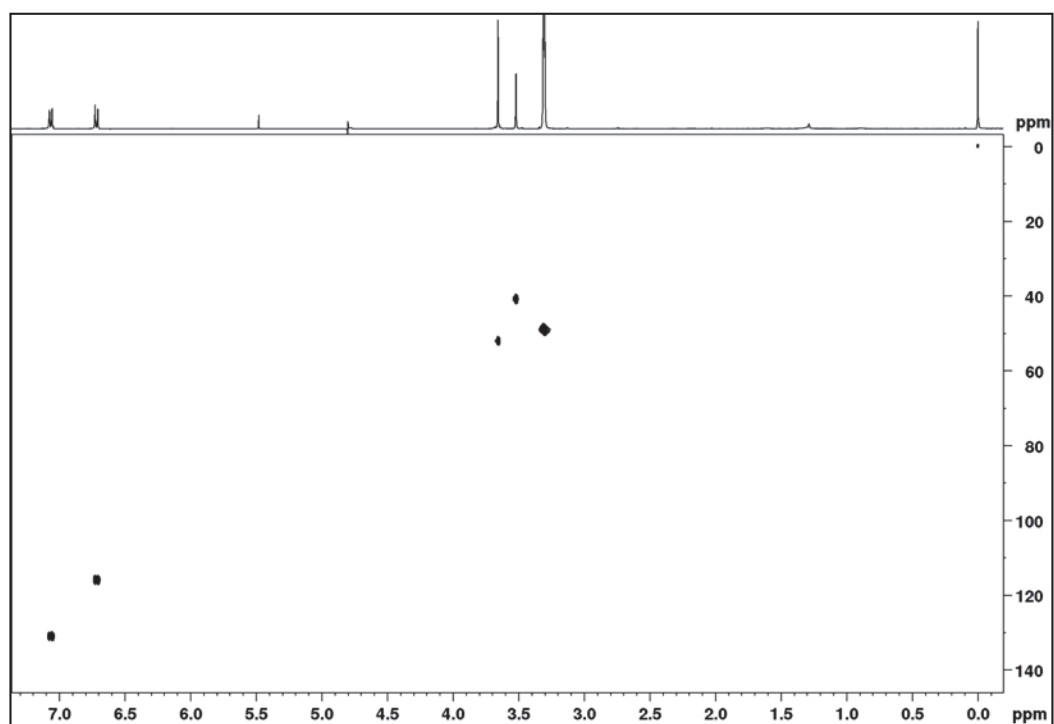


FIGURA 134 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LONGA DISTÂNCIA ^1H - ^{13}C DE **SN16** ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 400 MHz)

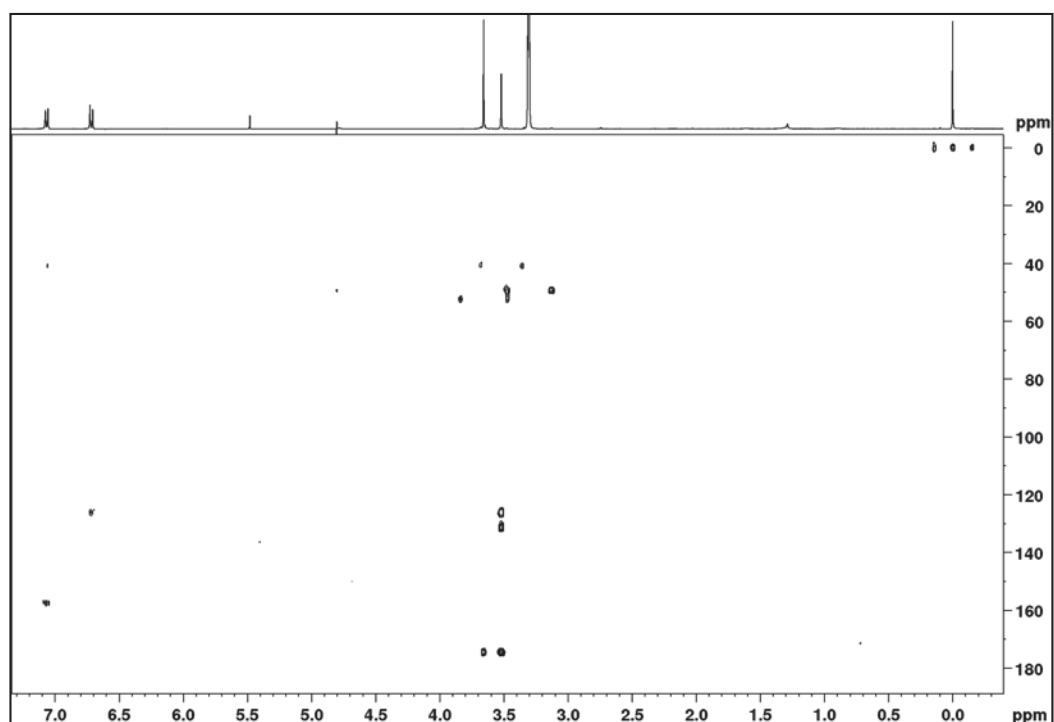


FIGURA 135 – ESTRUTURA E PRINCIPAIS CORRELAÇÕES NO HMBC DE **SN16**

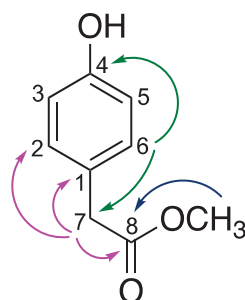
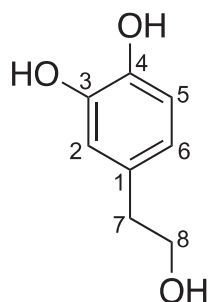


TABELA 34 - DADOS DE RMN DE **SN16** ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 400 MHz) EM COMPARAÇÃO COM OS DADOS DA LITERATURA PARA O 4-HIDROXIFENILACETATO DE METILA (KISIEL et al., 2000)

Posição	SN16			4-hidroxifenilacetato de metila	
	δ_c	δ_H ; mult. (J em Hz)	HMBC	δ_c	δ_H ; mult. (J em Hz)
1	126,3	-	-	126,1	-
2 e 6	130,9	7,07 d (8,5)	4; 7	130,5	7,13 d (8,6)
3 e 5	116,1	6,72 d (8,5)	1	115,4	6,78 d (8,6)
4	157,8	-	-	154,7	-
7	40,9	3,52 s	1; 2; 6; 8	40,3	3,55 s
8	174,5	-	-	172,5	-
OCH ₃	52,2	3,66 s	8	52,0	3,69 s

5.4.2 Identificação da substância **SN17**

FIGURA 136 - ESTRUTURA DA SUBSTÂNCIA **SN17**



Para a identificação da substância **SN17** (FIGURA 136) foi observado em seu espectro de RMN de ^1H (FIGURA 137) três sinais característicos de hidrogênios ligados a anel aromático, sendo dois dupletos em δ_{H} 6,67 ($J = 8,0$; H-5) e δ_{H} 6,65 ($J = 2,0$; H-2) e um duplo-duplete em δ_{H} 6,52 ($J = 8,0$; $2,0$; H-6). Esses dados nos levaram a um anel aromático 1,2,4-trissubstituído. Além disso, foram observados dois tripletos em δ_{H} 2,66 (H-7) e δ_{H} 3,67 (H-8), integrando para dois hidrogênios cada, com constantes de 7,2 Hz, a qual é característica de acoplamentos $^3J_{\text{H-H}}$ entre hidrogênios metilênicos vicinais.

FIGURA 137 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE **SN17** ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 600 MHz)

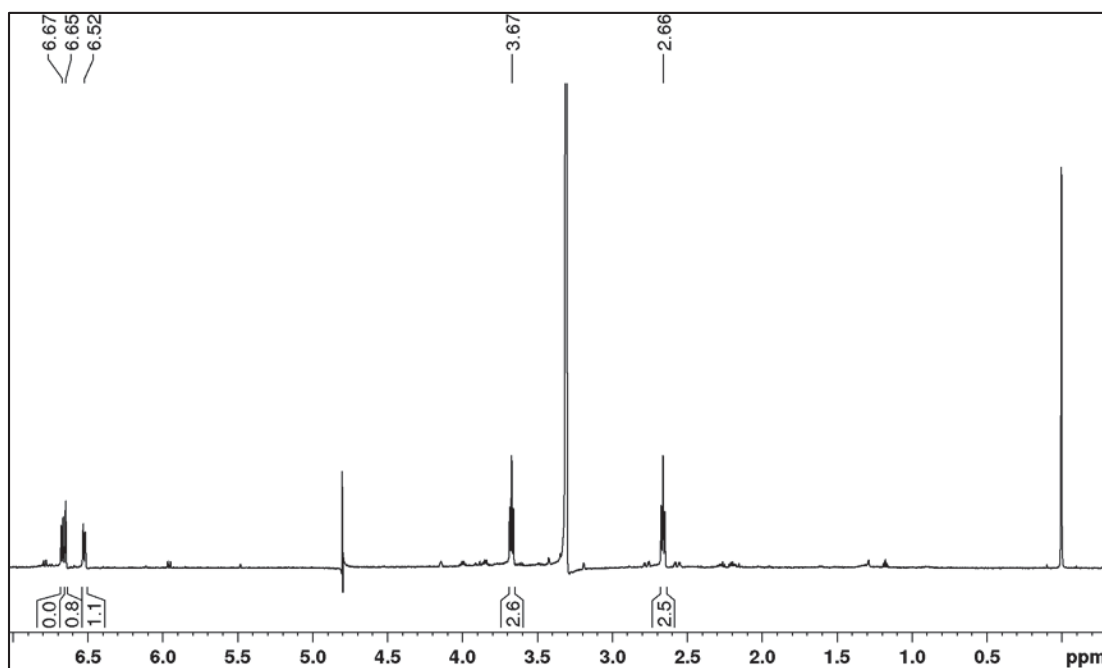
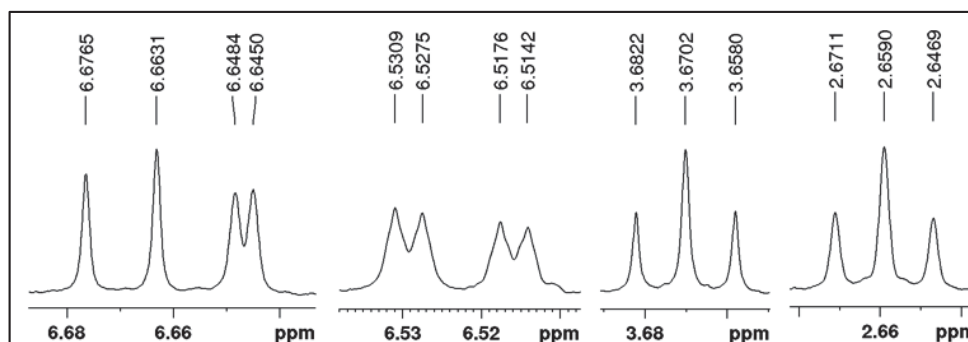


FIGURA 138 - AMPLIAÇÃO DOS SINAIS DO ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE **SN17**

No mapa de correlação a ligação direta ^1H - ^{13}C (HSQC, FIGURA 139) foram atribuídos os hidrogênios aos seus respectivos carbonos. Notou-se que o hidrogênio metilênico H-8 estava ligado ao carbono em δ_{C} 64,5. Esse deslocamento químico para um carbono metilênico indica ligação com oxigênio. No mapa de correlação a longa distância ^1H - ^{13}C (HMBC, FIGURA 140) observou-se que o hidrogênio em δ_{H} 6,52 (H-6) apresentava correlação com C-2 (δ_{C} 116,9) e com um carbono oxigenado em δ_{C} 144,9 (C-4). Por outro lado o hidrogênio em δ_{H} 6,67 (H-5) apresentou correlação com um carbono quaternário em δ_{C} 131,2 (C-1) e outro carbono oxigenado, localizado em C-3, com deslocamento de δ_{C} 145,4. Os hidrogênios metilênicos H-7 foram os que mais apresentaram correlações e corroboraram a estrutura proposta através de correlações com os carbonos C-2 (δ_{C} 116,9), C-1 (δ_{C} 131,2), C-6 (δ_{C} 121,4) e C-8 (δ_{C} 64,5).

FIGURA 139 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LIGAÇÃO DIRETA ^1H - ^{13}C DE **SN17** ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 600 MHz)

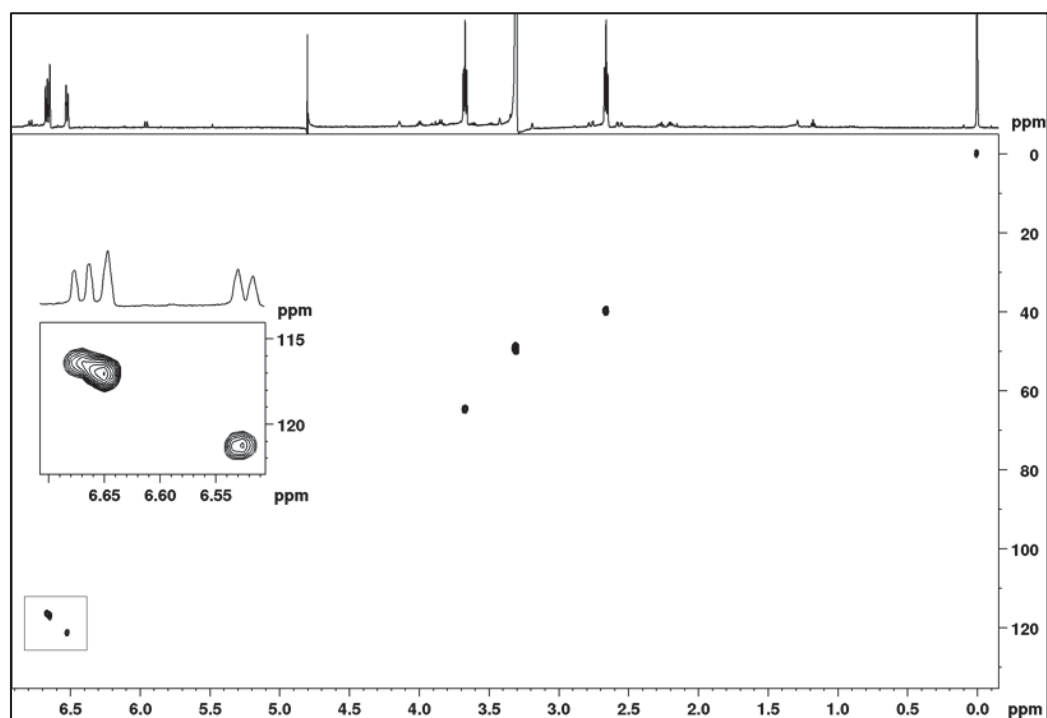
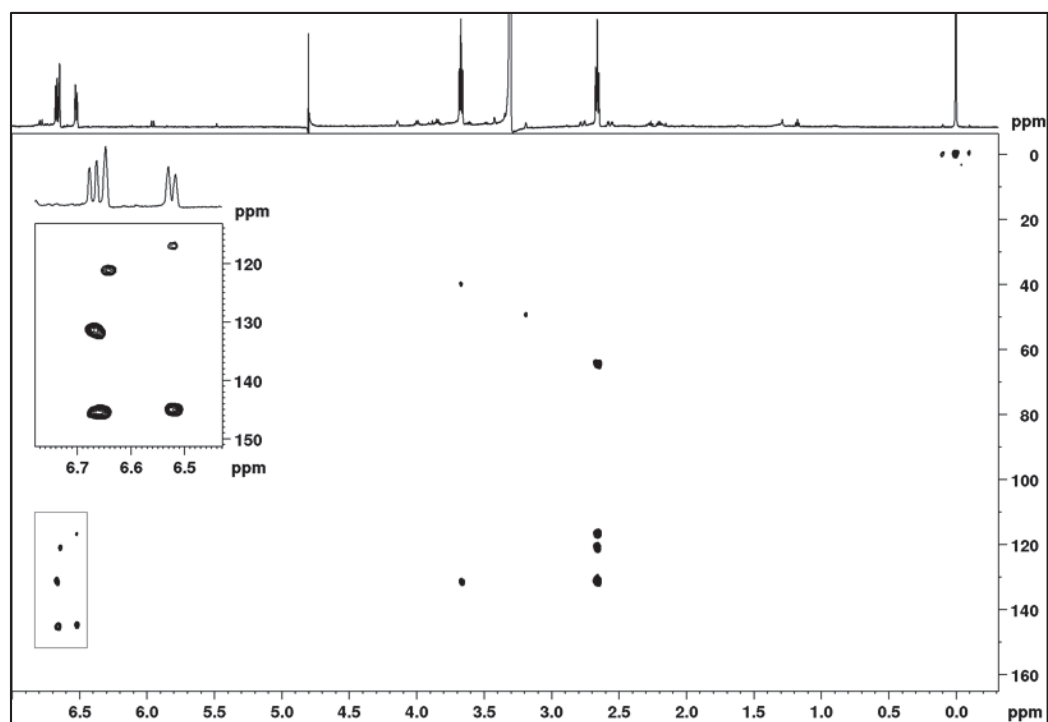


FIGURA 140 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LONGA DISTÂNCIA ^1H - ^{13}C DE **SN17** ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 600 MHz)



Esses dados, aliados aos dados presentes na literatura, confirmaram a identificação de **SN17** como sendo o 3-hidroxitirosol (CAPASSO et al., 1999). Essa

substância é encontrada em grandes concentrações no óleo de oliva e apresenta várias propriedades farmacológicas como atividade antioxidante, anticarcinogênica, e neuroprotetora entre outras (HU et al., 2014). Este é o seu primeiro isolamento no gênero *Sinningia*.

FIGURA 141 - ESTRUTURA E PRINCIPAIS CORRELAÇÕES NO HMBC DE **SN17**

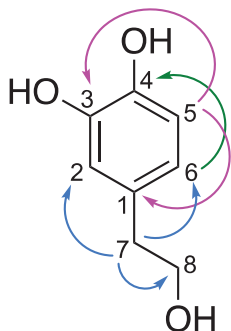


TABELA 35 - DADOS DE RMN DE **SN17** (CH₃OH-*d*₄, 600 MHz) E COMPARAÇÃO COM OS DADOS DA LITERATURA PARA O 3-HIDROXITIROSOLO (CAPASSO et al., 1999, CH₃OH-*d*₄, 400 MHz)

Posição	SN17			3-hidroxitiroso	
	δ_c	δ_H ; mult. (<i>J</i> em Hz)	HMBC	δ_c	δ_H ; mult. (<i>J</i> em Hz)
1	131,2	-	-	131,4	-
2	116,9	6,65 d (2,0)	6	115,7	6,66 d (2,0)
3	145,4	-	-	145,2	-
4	144,9	-	-	143,9	-
5	116,3	6,67 d (8,0)	1; 3	116,4	6,68 d (8,0)
6	121,4	6,52 dd (8,0; 2,0)	2; 4	120,6	6,53 dd (8,0; 2,0)
7	39,7	2,66 t (7,2)	1; 2; 6; 8	39,0	2,67 t (7,2)
8	64,5	3,67 t (7,2)	1; 7	63,9	3,68 t (7,2)

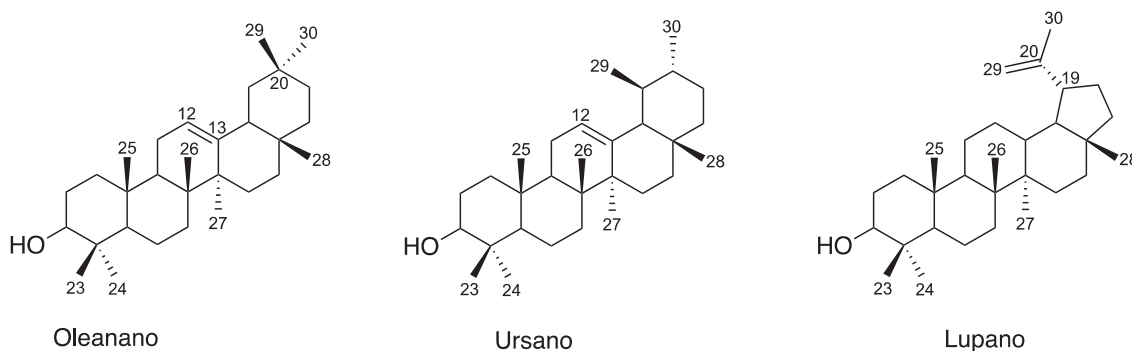
5.5 TRITERPENOS

Os triterpenos constituem uma grande classe de produtos naturais. Nos vegetais essas substâncias auxiliam na permeabilidade de membrana, fotoproteção, crescimento e desenvolvimento (ROBERTS, 2007). Apresentam um esqueleto básico de 30 carbonos podendo ser acíclicos, tetracíclicos e pentacíclicos. Dentre os triterpenos pentacíclicos existe uma grande variedade de esqueletos, geralmente

oxigenados em C-3 e contendo uma ligação dupla. Os mais comuns, que foram encontrados neste trabalho, são dos tipos oleanano, ursano e lupano (FIGURA 142). Para identificação desses esqueletos deve-se analisar os valores de deslocamento químico dos carbonos da ligação dupla, que por serem bem característicos possibilitam a diferenciação entre as estruturas (OLEA & ROQUE, 1990).

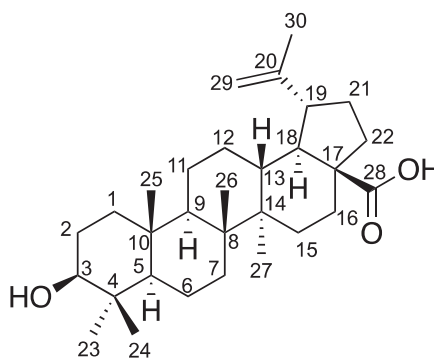
Neste trabalho foram identificados sete triterpenos já conhecidos com os esqueletos mencionados acima.

FIGURA 142 - ESTRUTURAS DE TRITERPENOS PENTACÍCLICOS DO TIPO OLEANANO, URSANO E LUPANO



5.5.1 Identificação da substância **SN18**

FIGURA 143 - ESTRUTURA DA SUBSTÂNCIA **SN18**



A substância **SN18** (FIGURA 143) apresentou em seu espectro de RMN de ^1H (FIGURA 144) sinais de seis grupos metila na região de δ_{H} 0,75 a 1,70, acompanhados de multipletos referentes a grupos, metilênicos e metínicos, em um padrão típico de triterpenos. Entre esses, destacam-se os sinais dos hidrogênios olefínicos em δ_{H} 4,74 e δ_{H} 4,61 (H-29), um duplo duplete característico de H-3 de

triterpenos em δ_H 3,18 ($J = 11,7; 4,7$), com contantes que sugerem a hidroxila em posição β , e um sinal de hidrogênio alílico em δ_H 2,98 ($J = 11,7; 4,7$, H-19).

FIGURA 144 - ESPECTRO DE RMN DE 1H DE **SN18** ($CDCl_3$, 600 MHz)

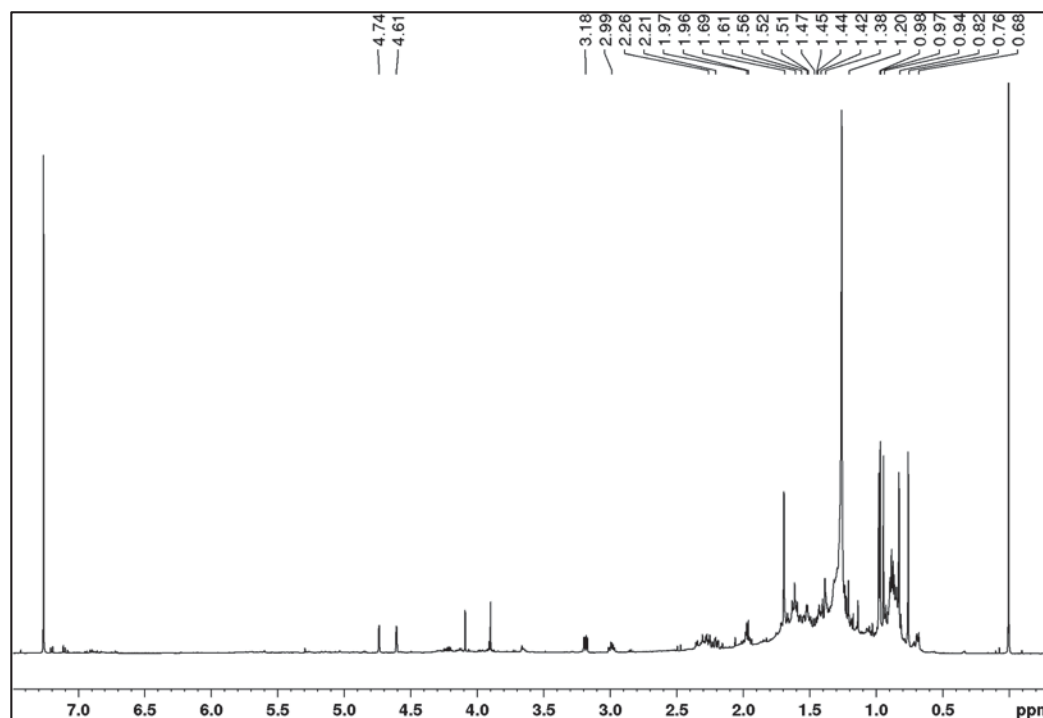
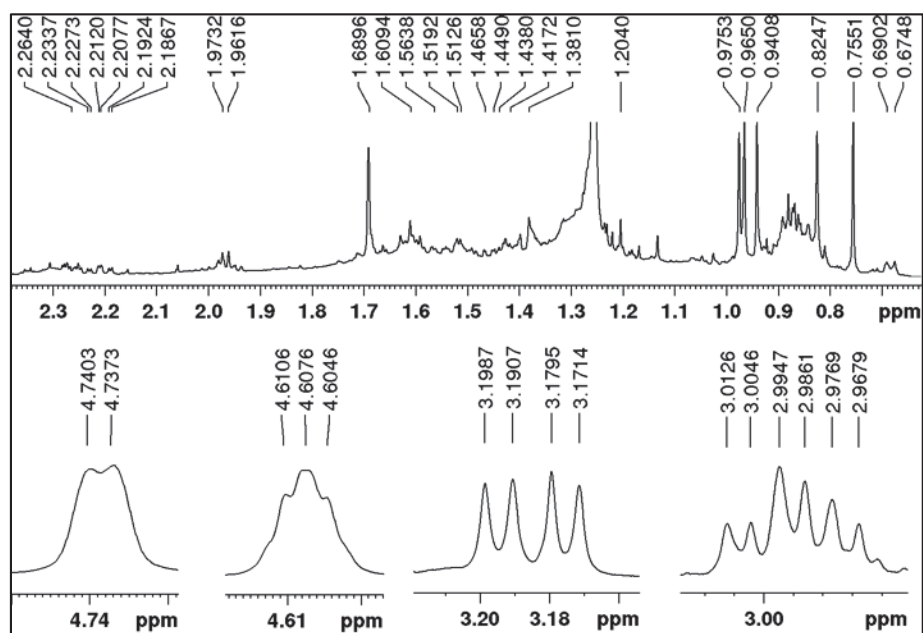


FIGURA 145 - AMPLIAÇÃO DOS SINAIS DO ESPECTRO DE RMN DE 1H DE **SN18**



Através dos experimentos de correlação direta (HSQC, FIGURA 146) e a longa distância ^1H - ^{13}C (HMBC, FIGURA 147) foi observado que os carbonos da ligação dupla estavam em δ_{C} 150,2 (C-20) e 109,9 (C-29), caracterizando um esqueleto lup-20(29)-eno (lupano) (OLEA & ROQUE, 1990). A presença de uma correlação entre um multipletto em δ_{H} 1,97 (H-22) e um carbono quaternário em δ_{C} 178,7 indicou um grupo carboxila em C-28.

FIGURA 146 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LIGAÇÃO DIRETA ^1H - ^{13}C DE **SN18** (CDCl_3 , 600 MHz)

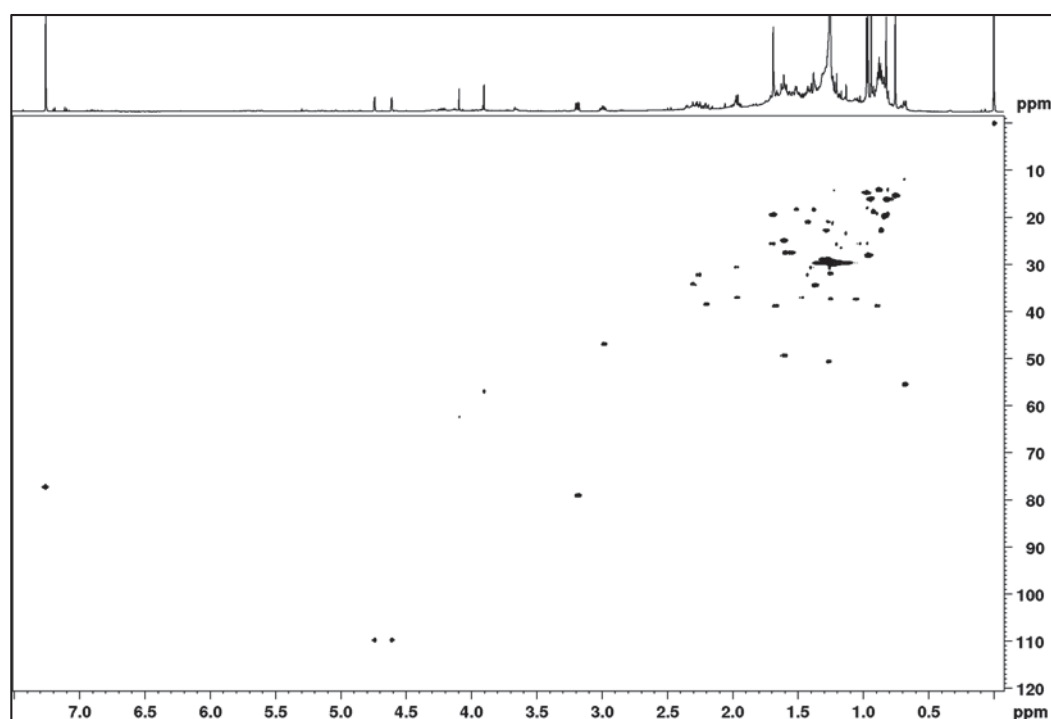
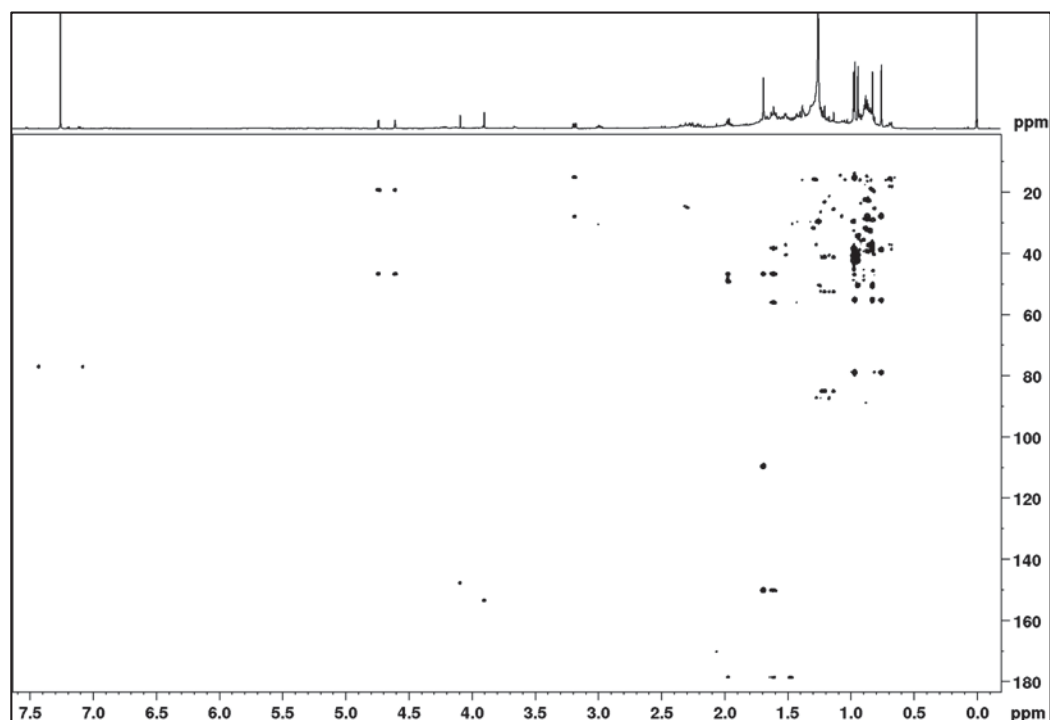


FIGURA 147 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LONGA DISTÂNCIA ^1H - ^{13}C DE **SN18** (CDCl_3 , 600 MHz)

Comparando-se com a literatura (DAIS et al., 2017) os dados de RMN obtidos para **SN20**, foi possível identificar a substância como sendo o ácido betulínico (ácido 3β -hidroxi-lup-20(29)-en-28-óico), um triterpeno pentacíclico encontrado também em *Sinningia canescens* e *S. leucotricha* (VERDAN et al., 2017).

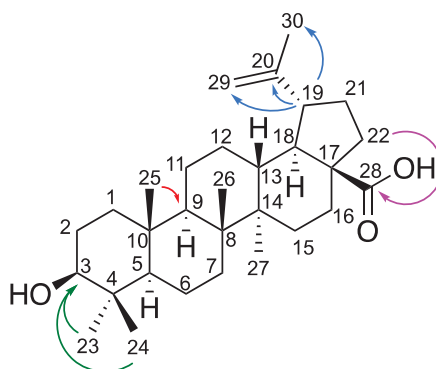
FIGURA 148 - ESTRUTURA E PRINCIPAIS CORRELAÇÕES NO HMBC DE **SN18**

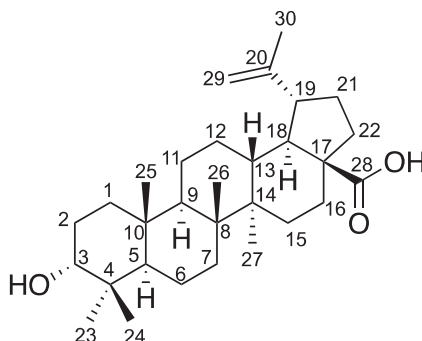
TABELA 36 - DADOS DE RMN DE **SN18** (CDCl₃, 600 MHz) E COMPARAÇÃO COM OS DADOS DA LITERATURA PARA O ÁCIDO BETULÍNICO (CDCl₃ 400 MHz, DAIS et al., 2017)

Pos.	SN18			Ácido betulínico	
	δ_c	δ_H ; mult. (J em Hz)	HMBC	δ_c	δ_H ; mult. (J em Hz)
1	38,8	0,89 m*; 1,67 m*	2, 3	38,7	0,91 td (13,4;3,7); 1,67dt (13,4; 3,7)
2	27,5	1,56 m*; 1,60 m*	3, 5	27,4	1,56 m; 1,61 m
3	79,1	3,18 dd (11,7; 4,7)	4, 23, 24	78,9	3,18 dd (11,7; 4,7)
4	38,7	-	-	38,8	-
5	55,5	0,67 d (9,2)	6, 7, 9, 24	55,3	0,68 d (9,7)
6	18,4	1,51 m*; 1,38 m*	4, 5, 10	18,3	1,52 m; 1,38 m
7	34,5	1,36 m*; 1,38 m*	6, 8, 9, 26	34,3	1,37 m; 1,39 m
8	40,7	-	-	40,7	-
9	50,6	1,27 m*	7, 11	50,5	1,27 t
10	37,2	-	-	37,2	-
11	20,8	1,27 m*; 1,43 m*	13	20,8	1,27 t (13,2); 1,43 m
12	25,9	1,03 m*; 1,70 m*	13	25,5	1,03 ddd (28,7;12,8;4,7); 1,70 m
13	38,5	2,19 ddd (13,8; 12,3; 3,8)	12,14,18,27	38,4	2,19 ddd (13,8;12,1;3,8)
14	41,6	-	-	42,4	-
15	30,6	1,41 m*; 1,97 m*	17	30,5	1,40 m; 1,98 m
16	32,2	1,44 m*; 2,27 dt	14	32,1	1,43 m; 2,27 dt (13,1; 3,4)
17	56,4	-	-	56,3	-
18	49,0	1,60 m*	14, 16	49,1	1,61 m
19	46,6	2,98 dd (11,7;4,7)	20,21,29,30	46,8	3,00 dd (11,7; 4,6)
20	150,2	-	-	150,3	-
21	30,4	1,47 m*; 1,51 m*	17,18,19	29,7	1,48 m; 1,97 m
22	37,1	1,19 m*; 1,97 m*	18,19,28	37,0	1,19 dt (13,7; 3,3); 1,52 m
23	28,1	0,96 s	3, 4, 5	27,9	0,96 s
24	15,4	0,75 s	3, 4, 5, 23	15,3	0,75 s
25	16,0	0,94 s	9, 10	16,0	0,93 s
26	16,1	0,82 s	9, 13	16,1	0,82 dl
27	14,7	0,97 s	8, 13, 14	14,7	0,97 d (0,8)
28	178,7	-	-	180,5	-
29	109,9	4,61 dq (2,0); 4,74 d (2,0)	19, 30	109,6	4,61 m; 4,74 m
30	19,5	1,69 s	19, 21, 29	19,4	1,69 td

*sinal em sobreposição, posição central dada por HSQC

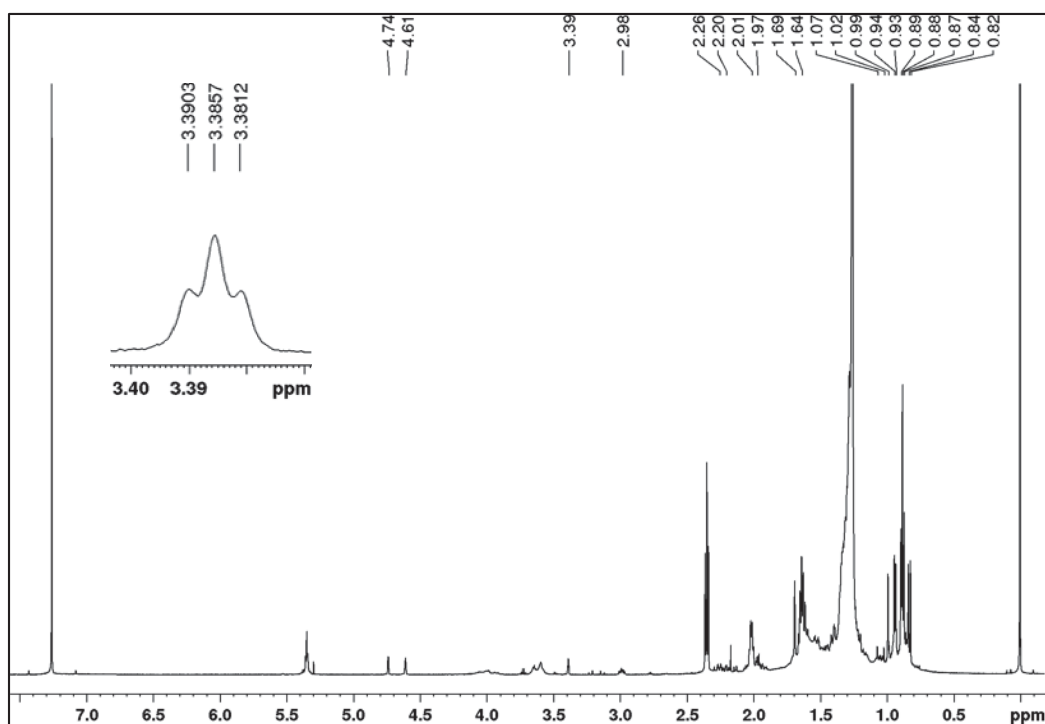
5.5.2 Identificação da substância **SN19**

FIGURA 149 - ESTRUTURA DA SUBSTÂNCIA **SN19**



Para identificação da substância **SN19** (FIGURA 149) foram observados no espectro de RMN de ^1H (FIGURA 150), ao lado de sinais de uma substância alifática de cadeia longa, sinais semelhantes aos da substância anterior, sugerindo se tratar de um triterpeno com o mesmo esqueleto de **SN18**. Destacam-se os sinais em: δ_{H} 4,61 t ($J = 1,9$ Hz) e δ_{H} 4,73 m referentes aos hidrogênios olefínicos H-29 da ligação dupla terminal; δ_{H} 3,39 t ($J = 2,7$ Hz) referente ao hidrogênio oximetínico; e δ_{H} 2,98 dd ($J = 11,0; 5,0$ Hz), referente a hidrogênio alílico H-19.

FIGURA 150 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE **SN19** (CDCl_3 , 600 MHz)



Nos experimentos de correlação direta e a longa distância ^1H - ^{13}C (FIGURAS 151 e 152) notou-se que os hidrogênios dos grupos metila H-23 (δ_{H} 0,93 s) e H-24 (δ_{H} 0,82) correlacionavam com o carbono em δ_{C} 76,2, ao qual estava ligado o hidrogênio em δ_{H} 3,39 (t, $J = 2,7$ Hz). Portanto, esse hidrogênio foi identificado como H-3. Deve-se notar que em **SN18** o hidrogênio correspondente foi observado em δ_{H} 3,18 (dd, $J = 11,7$; 4,7 Hz). Com isso a constante de acoplamento para H-3 sugeriu que o grupo hidroxila estaria em posição α e não β como em **SN18**. Além disso, o deslocamento químico de C-3 em **SN19** (δ_{C} 76,2) é típico da hidroxila em orientação α .

FIGURA 151 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LIGAÇÃO DIRETA ^1H - ^{13}C DE **SN19** (CDCl_3 , 600 MHz)

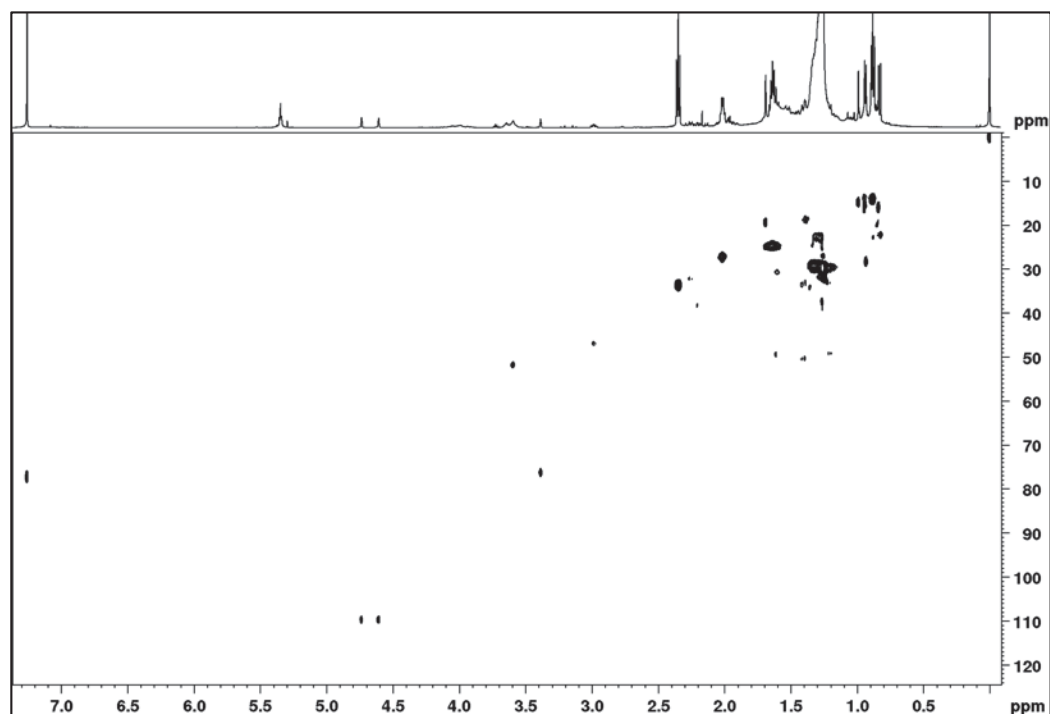
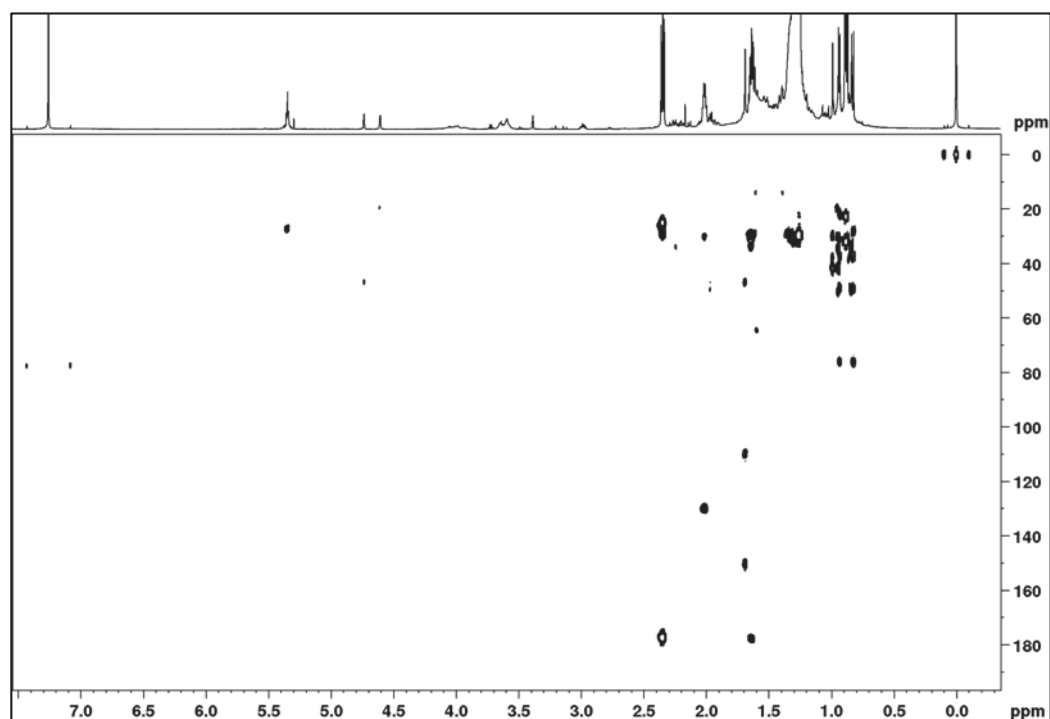


FIGURA 152 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LONGA DISTÂNCIA ^1H - ^{13}C DE **SN19** (CDCl_3 , 600 MHz)

Reunindo os dados obtidos (TABELA 37) e comparando com a literatura, a substância **SN19** foi identificada como o ácido 3-*epi*-betulínico (ácido 3 α -hidroxi-lup-20(29)-en-28-óico) (SUNG et al., 1991; YANG et al., 2009), sendo este o primeiro relato desse triterpeno no gênero *Sinningia*.

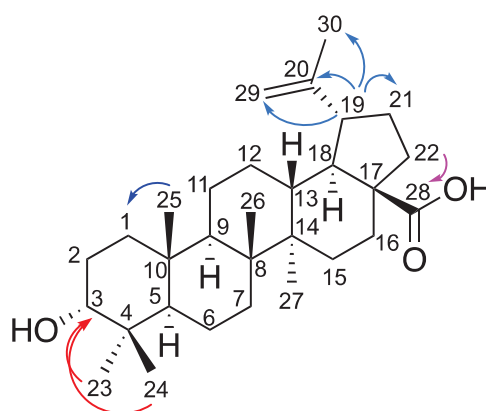
FIGURA 153 - ESTRUTURA E PRINCIPAIS CORRELAÇÕES NO HMBC DE **SN19**

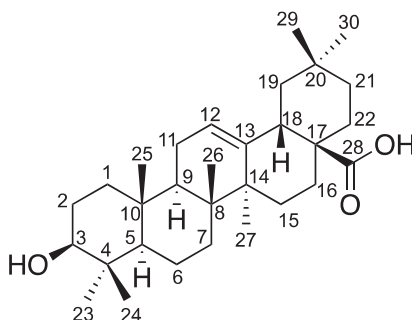
TABELA 37 - DADOS DE RMN DE **SN19** (CDCl₃, 600 MHz) E COMPARAÇÃO COM OS DADOS DA LITERATURA PARA O ÁCIDO *EPI*-BETULÍNICO (CDCl₃, SUNG et al., 1991; YANG et al., 2009)

Pos.	SN19			Ácido <i>epi</i> -betulínico	
	δ_c	δ_H ; mult. (J em Hz)	HMBC	δ_c	δ_H ; mult. (J em Hz)
1	34,0	1,41 m*	n.o	33,2	n.o
2	27,5	1,25 m*	n.o	25,4	n.o
3	76,2	3,39 t (2,7)	n.o	76,3	3,39 t (2,7)
4	37,3	-	-	37,0	-
5	48,9	n.o	n.o	49,0	n.o
6	18,4	1,38 m*	7	18,2	n.o
7	34,5	n.o	n.o	34,1	n.o
8	n.o	-	-	40,7	-
9	50,6	1,20 m*	n.o	50,2	n.o
10	37,2	-	-	37,3	-
11	20,8	n.o	n.o	20,7	n.o
12	25,9	n.o	n.o	25,4	n.o
13	38,5	2,20 ddd (13,8;12,5;3,6)	n.o	38,3	n.o
14	41,6	-	-	42,5	-
15	30,6	1,97 m	18	30,5	n.o
16	32,0	2,25 dt (12,7; 3,4)	14	32,1	n.o
17	56,4	-	-	56,4	-
18	50,0	1,60 m	13, 17	49,2	n.o
19	47,0	2,98 dd (11,0; 5,0)	21,29	46,9	3,00 dt (11,0; 4,5)
20	150,2	-	-	150,4	-
21	30,7	1,59 m	17,18,19	29,6	n.o
22	37,1	1,64 m	17, 28, 21	37,5	n.o
23	28,3	0,93 s	3, 4, 5	28,3	0,92 s
24	22,3	0,82 s	3, 4, 5, 23	22,1	0,80 s
25	16,1	0,83 s	9, 10	16,0	0,81 s
26	16,0	0,94 s	7, 9, 14	15,9	0,92 s
27	14,7	0,97 s	13, 14, 15	14,8	0,98 s
28	178,0	-	-	181,3	-
29	109,9	4,61 dq (1,9) 4,73 m	19, 30	109,7	4,59 m; 4,72 s
30	19,5	1,69 s	19, 20, 29	19,3	1,68 s

*sinal em sobreposição, posição central dada por HSQC; n.o.: não observado

5.5.3 Identificação da substância **SN20**

FIGURA 154 - ESTRUTURA DA SUBSTÂNCIA **SN20**



O espectro de RMN de ^1H (FIGURA 155) de **SN20** (FIGURA 154) apresentou sete singletos em δ_{H} 0,76 (H-26); 0,78 (H-24); 0,90 (H-29); 0,91 (H-25); 0,93 (H-30); 0,99 (H-23) e 1,14 (H-27), integrando para três hidrogênios cada, característicos de sinais de hidrogênios metílicos. Além disso, foram observados sinais de grupos metilênicos e metínicos na região entre δ_{H} 0,70 a 2,0; um tripleto em δ_{H} 5,28 ($J = 3,6$ Hz; H-12) característico de hidrogênio olefínico; um duplo duplo em δ_{H} 2,83 ($J = 13,9$; 3,6 Hz) referente ao hidrogênio alílico H-18, e outro duplo duplo em δ_{H} 3,21 ($J = 12,0$; 4,0 Hz; H-3), característico de hidrogênio oximetínico.

FIGURA 155 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE **SN20** (CDCl_3 , 600 MHz)

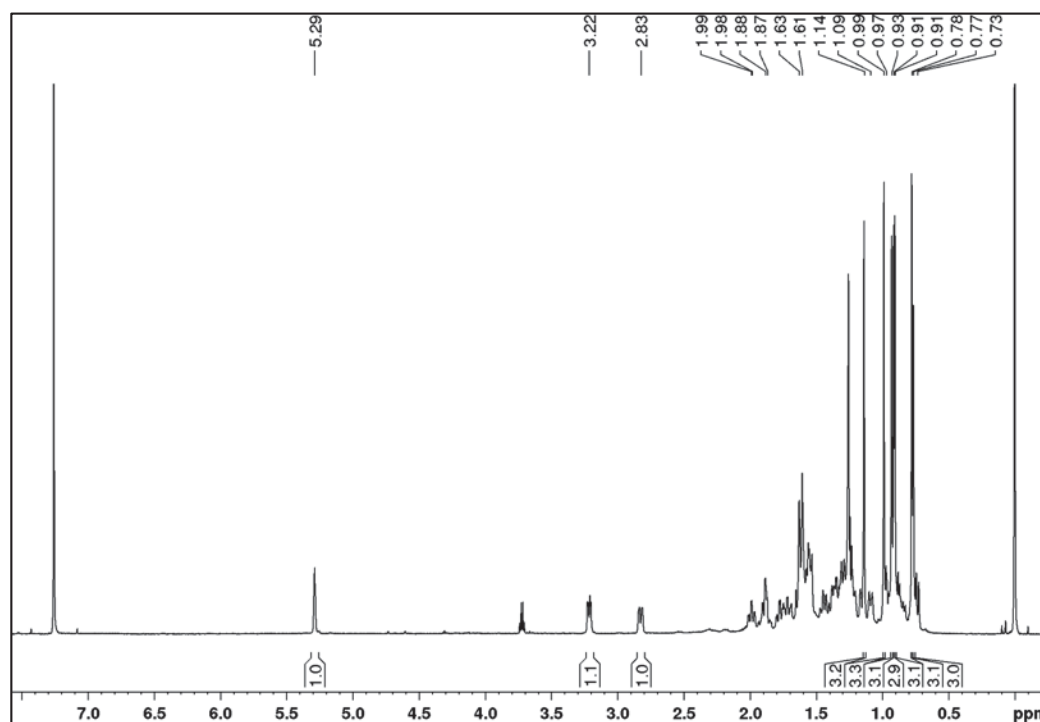
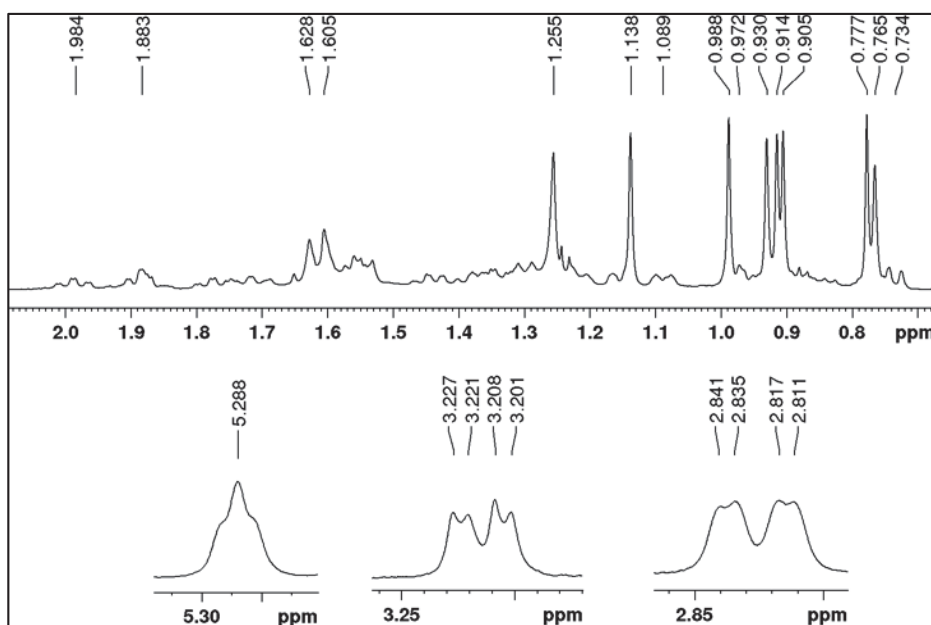
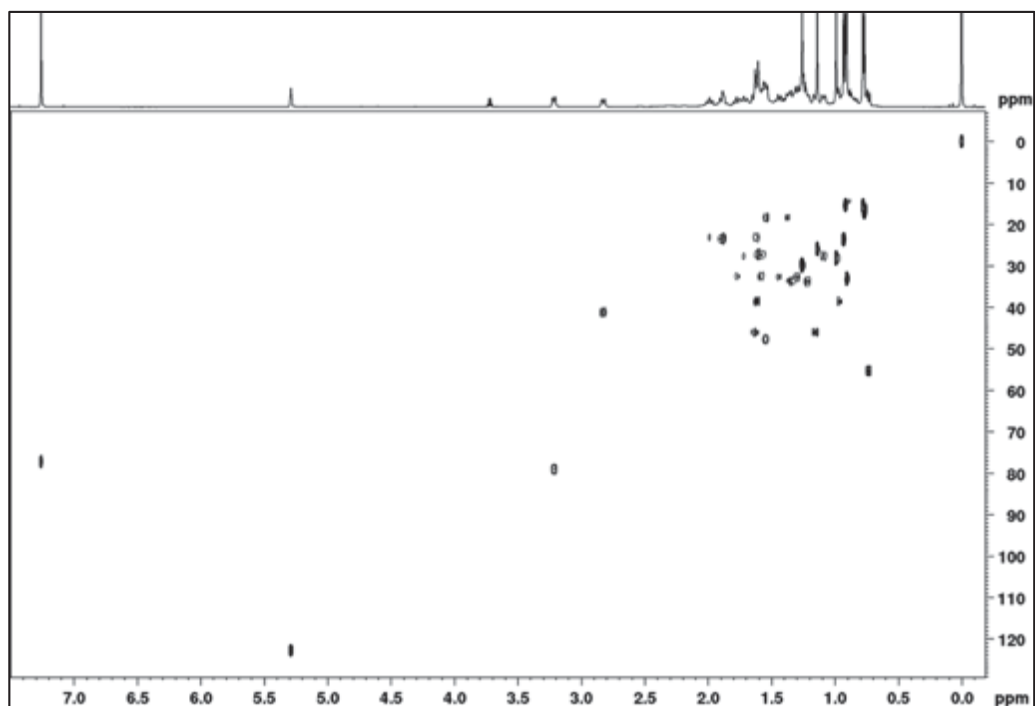
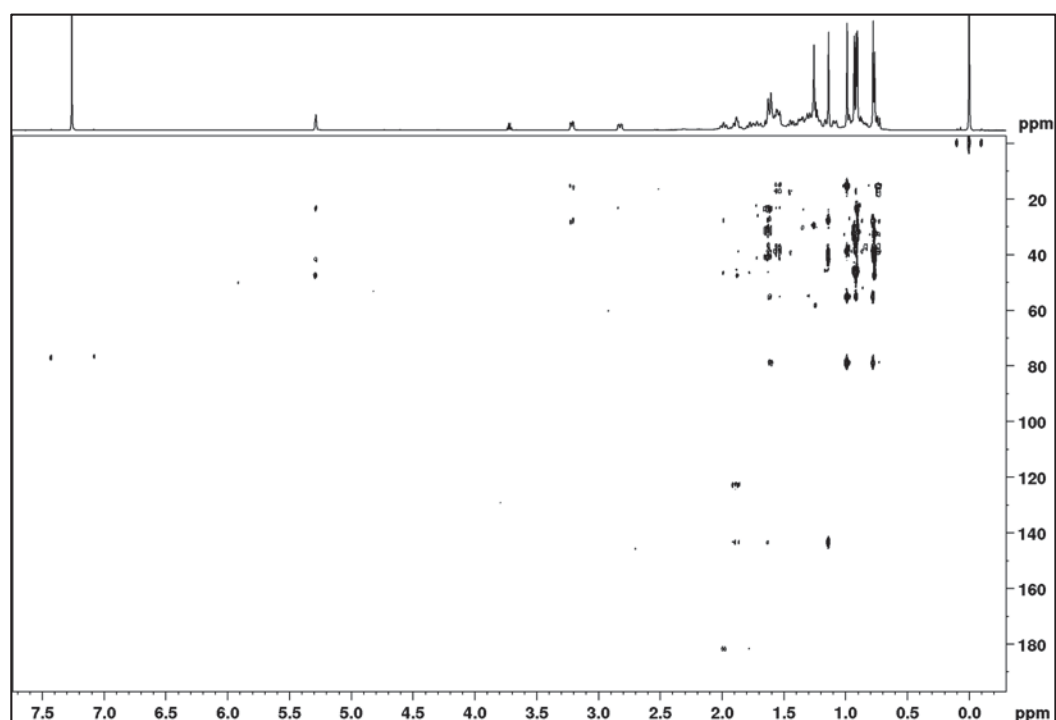
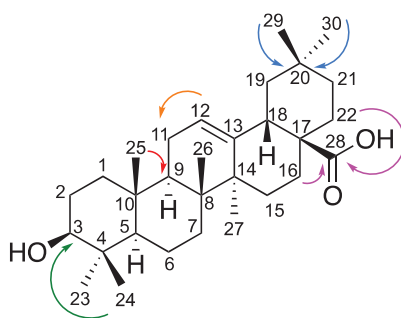


FIGURA 156 - AMPLIAÇÃO DOS SINAIS DO ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE **SN20**

Através dos experimentos de correlação direta ^1H - ^{13}C (HSQC, FIGURA 157) e à longa distância (HMBC, FIGURA 158) pode-se observar que os carbonos da ligação dupla estão em δ_{C} 122,8 e 143,7, indicando um triterpeno com esqueleto do tipo olean-12-eno (OLEA & ROQUE, 1990). Uma vez determinado o esqueleto básico, a substância pode ser identificada pela análise dos demais dados de RMN. Assim, o espectro de RMN de ^1H mostra sinais de sete grupos metila, ao invés de oito como no esqueleto básico. Portanto, um dos grupos metila deve ter sido oxidado. A correlação no HMBC entre os hidrogênios em δ_{H} 1,60 (H-16) e um carbono em δ_{C} 181,3, sugeriu a presença de um grupo carboxila em C-28.

FIGURA 157 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LIGAÇÃO DIRETA ^1H - ^{13}C DE **SN20** (CDCl_3 , 600 MHz)FIGURA 158 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LONGA DISTÂNCIA ^1H - ^{13}C DE **SN20** (CDCl_3 , 600 MHz)

Analisando-se as demais correlações (TABELA 38), foi proposta a estrutura de **SN20**, que corresponde ao triterpeno conhecido como ácido oleanólico (DAIS et al., 2017).

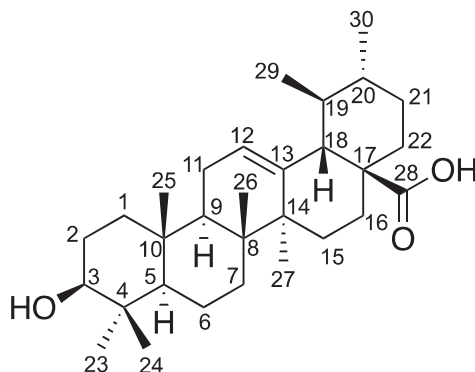
FIGURA 159 - ESTRUTURA E PRINCIPAIS CORRELAÇÕES NO HMBC DE **SN20**TABELA 38 - DADOS DE RMN DE **SN20** (CDCl₃, 600 MHz) E COMPARAÇÃO COM OS DADOS DA LITERATURA PARA O ÁCIDO OLEANÓLICO (CDCl₃ 400 MHz, DAIS et al., 2017)

Pos.	SN20			Ácido oleanólico	
	δ_c	δ_H ; mult. (J em Hz)	HMBC	δ_c	δ_H ; mult. (J em Hz)
1	38,6	0,99 m*; 1,62 m*	3, 4, 10	38,4	0,97 m; 1,61 m
2	27,2	1,57 m*; 1,60 m*	3, 4	27,2	1,57 m; 1,62 m
3	79,1	3,21 dd (12,0; 4,0)	2, 24	79,0	3,21 dd (12,0; 4,3)
4	38,7	-	-	38,8	-
5	55,3	0,73 m*	3, 8, 10	55,2	0,73 dd (12,1; 1,6)
6	18,3	1,38 m*; 1,54 m*	5, 8, 10	18,3	1,38 m; 1,55 m
7	32,6	1,32 m*; 1,50 m*	8, 10, 26	32,6	1,30 dt (12,6; 3,0); 1,45 ddd (14,1; 12,6; 3,9)
8	39,4	-	-	39,3	-
9	47,8	1,52 m*	5,7,11,25,26	47,6	1,54 t (b)
10	37,9	-	-	37,2	-
11	23,7	1,86 m*; 1,89 m*	9	23,4	1,86 ddd (18,6; 6,2; 4,3); 1,91 ddd (18,6; 11,2; 3,2)
12	122,8	5,28 t (3,6)	11	122,7	5,30 t (3,6)
13	143,6	-	-	143,5	-
14	41,6	-	-	41,7	-
15	27,6	1,08 m*; 1,72 m*	8, 14, 16	27,6	1,10 dt (14,1; 3,2); 1,71 ddd (15,2; 14,1; 4,3)
16	23,3	1,60 m*; 2,00 ddd (15,0;13,5;4,3)	14, 15, 28	23,0	1,62 m; 2,00 ddd (15,2; 13,8; 4,3)
17	48,1	-	-	46,4	-
18	41,6	2,83 dd (13,9;3,6)	12,13,17	41,1	2,82 dd (13,9; 4,1)
19	45,9	1,44 m*; 1,66 m*	18, 20, 30	45,9	1,16 dd (14,1; 4,6); 1,63 t (14,1)
20	30,9	-	-	30,6	-
21	33,8	1,22 m*; 1,33 m*	17, 18	33,8	1,22 dt (14,0; 3,6); 1,35 m
22	37,5	1,59 m*; 1,78 m*	17, 18, 28	32,4	1,59 m; 1,78 ddd (15,1;14,0;4,4)
23	28,1	0,99 s	3, 4, 5	28,0	0,99 s
24	15,6	0,78 s	3, 4, 5	15,5	0,74 s
25	15,3	0,91 s	5, 9, 10	15,2	0,91 s
26	17,7	0,76 s	8	16,8	0,77 s
27	26,0	1,14 s	8, 14, 15	25,8	1,14 s
28	181,3	-	-	180,2	-
29	33,2	0,90 s	19, 20, 21, 30	33,0	0,91 s
30	23,6	0,93 s	19, 20, 21	23,5	0,93 s

*sinal em sobreposição, posição central dada por HSQC

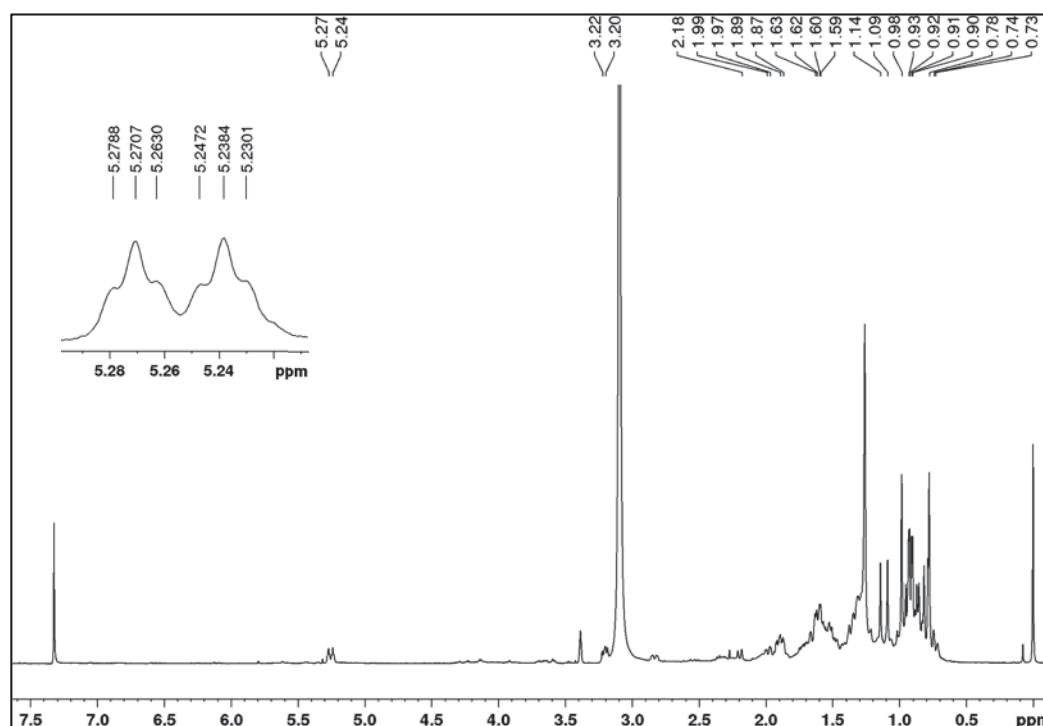
5.5.4 Identificação da substância **SN21**

FIGURA 160 - ESTRUTURA DA SUBSTÂNCIA **SN21**



A substância **SN21** (FIGURA 160) foi obtida em mistura. O seu espectro de RMN de ^1H (FIGURA 161) mostrou um perfil típico de triterpenos como os descritos anteriormente, sendo que na região de hidrogênios olefínicos foram observados dois tripletos em δ_{H} 5,24 ($J = 3,6$ Hz) e δ_{H} 5,27 ($J = 3,6$ Hz), com integração relativa de 1:1, indicando uma mistura de dois triterpenos. A comparação com o espectro anterior permitiu discernir que **SN21** estava em mistura com **SN20**.

FIGURA 161 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE **SN21** (CDCl_3 + gotas $\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 400 MHz)



Através do mapa de correlação a ligação direta ^1H - ^{13}C (FIGURA 162), pode-se observar que os hidrogênios H-19 e H-20 estavam ligados aos carbonos em δ_{C} 39,0 (C-19) e δ_{C} 38,5 (C-20), e por meio do mapa de correlação ^1H - ^{13}C a longa distância (FIGURA 163) foi possível confirmar a presença de metilas nestas posições. Observou-se também o par de carbonos olefínicos em δ_{C} 125,7 (C-12) e δ_{C} 138,6 (C-13), cujos deslocamentos químicos são característicos de esqueleto ursan-12-eno (OLEA & ROQUE, 1990). A presença de um carbono em δ_{C} 181,0 indicou um grupo carboxila que foi atribuído ao carbono C-28.

FIGURA 162 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LIGAÇÃO DIRETA ^1H - ^{13}C DE **SN21**
(CDCl_3 + gotas $\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 400 MHz)

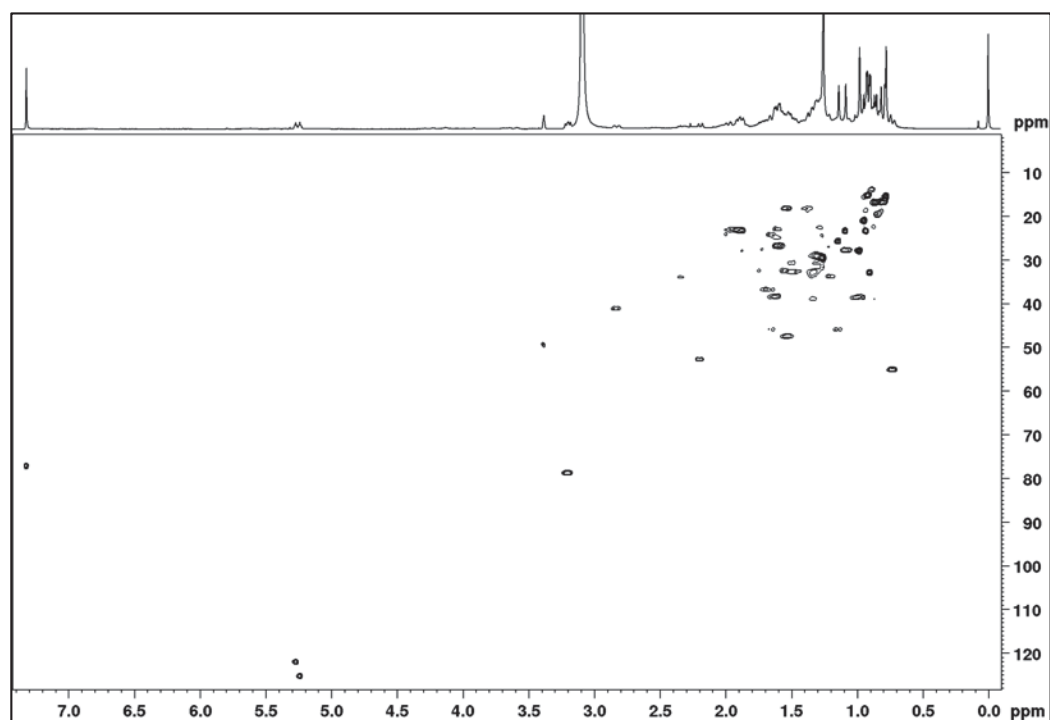
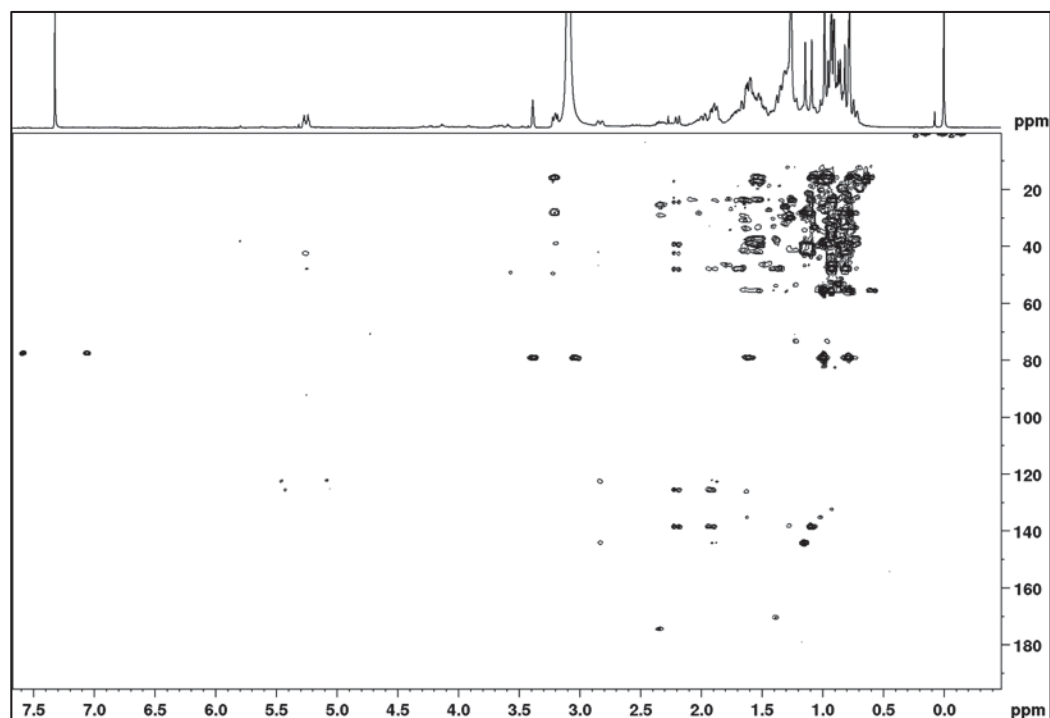


FIGURA 163 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LONGA DISTÂNCIA ^1H - ^{13}C DE **SN21**
(CDCl_3 + gotas $\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 400 MHz)



Com essas informações e as demais correlações observadas (TABELA 39), a estrutura de **SN21** foi proposta como um ácido triterpênico com esqueleto ursan-12-eno, conhecido como ácido ursólico (DAIS et al., 2017).

FIGURA 164 - ESTRUTURA E PRINCIPAIS CORRELAÇÕES NO HMBC DE **SN21**

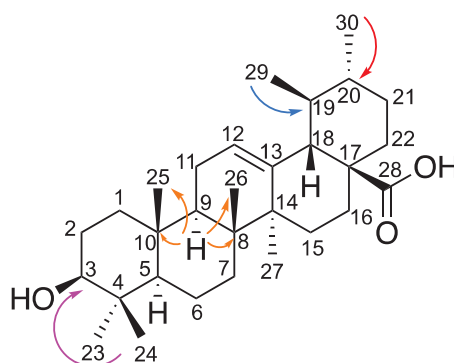
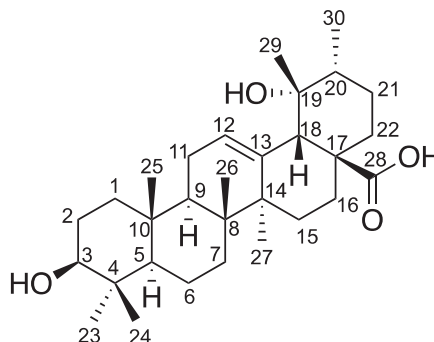


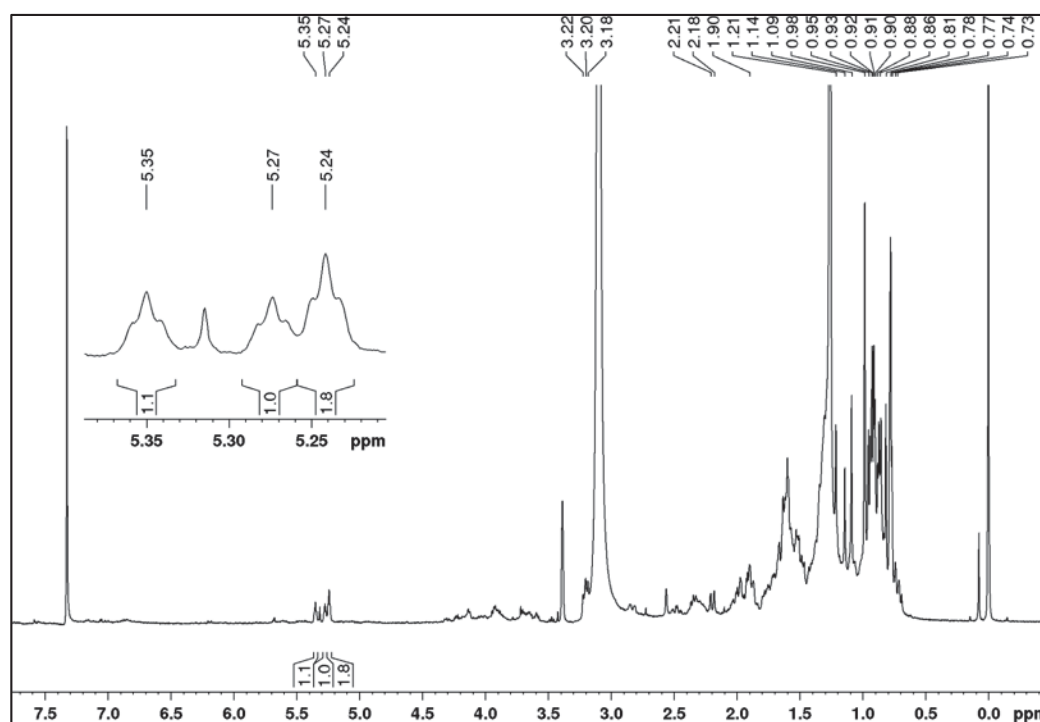
TABELA 39 - DADOS DE RMN DE **SN21** (CDCl₃ + gotas CH₃OH-*d*₄, 400 MHz) E COMPARAÇÃO COM OS DADOS DA LITERATURA PARA O ÁCIDO URSÓLICO (CDCl₃, 850 MHz, DAIS et al., 2017)

Pos.	SN21			Ácido ursólico	
	δ _c	δ _H ; mult. (J em Hz)	HMBC	δ _c	δ _H ; mult. (J em Hz)
1	38,7	1,00 m;* 1,63 m*	3, 5	38,6	1,00 dd (12,9; 3,5); 1,64 m
2	27,1	1,59 m*	1, 3, 5, 10	27,2	1,57 m; 1,62 m
3	79,1	3,21 dd (12,0; 4,6)	2, 4, 24	79,1	3,21 dd (11,6; 4,6)
4	39,0	-	-	38,7	-
5	55,3	0,73 m*	24	55,2	0,72 d (12,1)
6	18,4	1,37 m*; 1,53 m*	4, 10	18,3	1,35 m; 1,53 m
7	33,0	1,33 m*; 1,50 m*	8, 26, 27	32,9	1,33 m; 1,48 m
8		-	-	39,5	-
9	47,8	1,51 m*	5,8,10,11,25,26	47,5	1,50 t (8,7)
10	36,9	-	-	36,9	-
11	23,4	1,87 m*; 1,90 ddd (8,9;3,7)	9, 12, 13	23,3	1,92 ddd (8,9; 3,7)
12	125,6	5,25 t (3,6)	11, 14	125,8	5,25 t (3,6)
13	138,4	-	-	138,1	-
14	42,0	-	-	42,0	-
15	28,1	1,10 m*; 1,86 m*	17	28,0	1,10 m; 1,86 ddd (13,8; 13,8; 4,7)
16	24,5	1,66 m*; 2,02 m*	15	24,2	1,66 m; 2,02 ddd (13,8; 4,5)
17	48,1	-	-	48,1	-
18	52,9	2,19 d (11,2)	12,13,16,17,19	52,7	2,19 d (11,4)
19	39,0	1,33 m*	17	39,0	1,33 m
20	38,8	0,98 m*	29	38,8	0,95 m
21	30,6	1,31 m*; 1,51 m*	19, 22	30,6	1,31 m; 1,51 m
22	36,8	1,63 m*; 1,69 m*	17, 19	36,7	1,67 dt (13,2; 3,3); 1,74 dt (13,2; 3,3)
23	28,2	0,99 s	3, 4, 5	28,1	0,99 s
24	15,6	0,77 s	3, 4, 5	15,6	0,77 s
25	15,5	0,93 s	5, 9, 10	15,5	0,93 s
26	17,1	0,81 s	8, 9, 14	17,1	0,79 s
27	23,6	1,08 s	14, 15	23,6	1,08 s
28	181,0	-	-	181,0	-
29	16,9	0,86 d (6,5)	19	16,9	0,86 d (6,4)
30	21,2	0,95 d (6,5)	20	21,2	0,95 d (6,5)

*sinal em sobreposição, posição central dada por HSQC

5.5.5 Identificação da substância **SN22**FIGURA 165 - ESTRUTURA DA SUBSTÂNCIA **SN22**

A substância **SN22** (FIGURA 165) foi identificada em mistura com outros dois triterpenos. Foram observados no espectro de RMN de ^1H (FIGURA 166) sinais de hidrogênios olefínicos em δ_{H} 5,24 t ($J = 3,6$ Hz), δ_{H} 5,27 t ($J = 3,6$ Hz) e δ_{H} 5,35 t ($J = 3,5$ Hz). Por comparação com os triterpenos já identificados anteriormente, os sinais δ_{H} 5,24 e δ_{H} 5,27 foram atribuídos às substâncias **SN21** (ácido ursólico) e **SN20** (ácido oleanólico). Portanto, o ponto de partida para a identificação de **SN22** foram os sinais diferenciais observados.

FIGURA 166 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE **SN22** (CDCl_3 + gotas $\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 400 MHz)

Nos mapas de correlação a ligação direta (FIGURA 167) e a longa distância (FIGURA 168) pode-se notar que o hidrogênio em δ_H 5,35 estava ligado ao carbono olefínico em δ_C 129,2 (C-12). O outro carbono olefínico foi observado em δ_C 138,6 (C-13) através da correlação do hidrogênio H-18 (δ_H 2,56 s). O esqueleto de **SN22** mostrou-se semelhante ao de **SN21** (ácido ursólico), com um grupo metila ligado ao carbono C-19 e outro em C-20. Porém C-19 apresentou o deslocamento de δ_C 73,5, que é característico de carbono oxigenado. Portanto, nesse carbono estaria ligado um grupo hidroxila, o que foi confirmado pelas demais correlações observadas (FIGURA 169, TABELA 40).

FIGURA 167 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LIGAÇÃO DIRETA 1H - ^{13}C DE **SN22** ($CDCl_3$ + gotas CH_3OH-d_4 , 400 MHz)

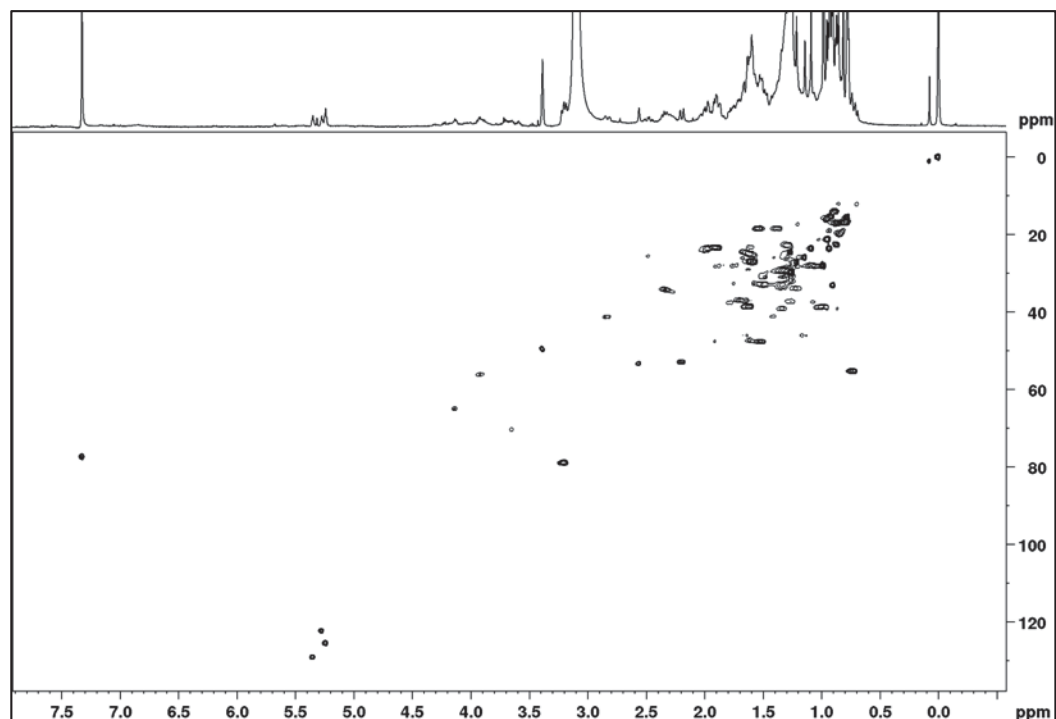
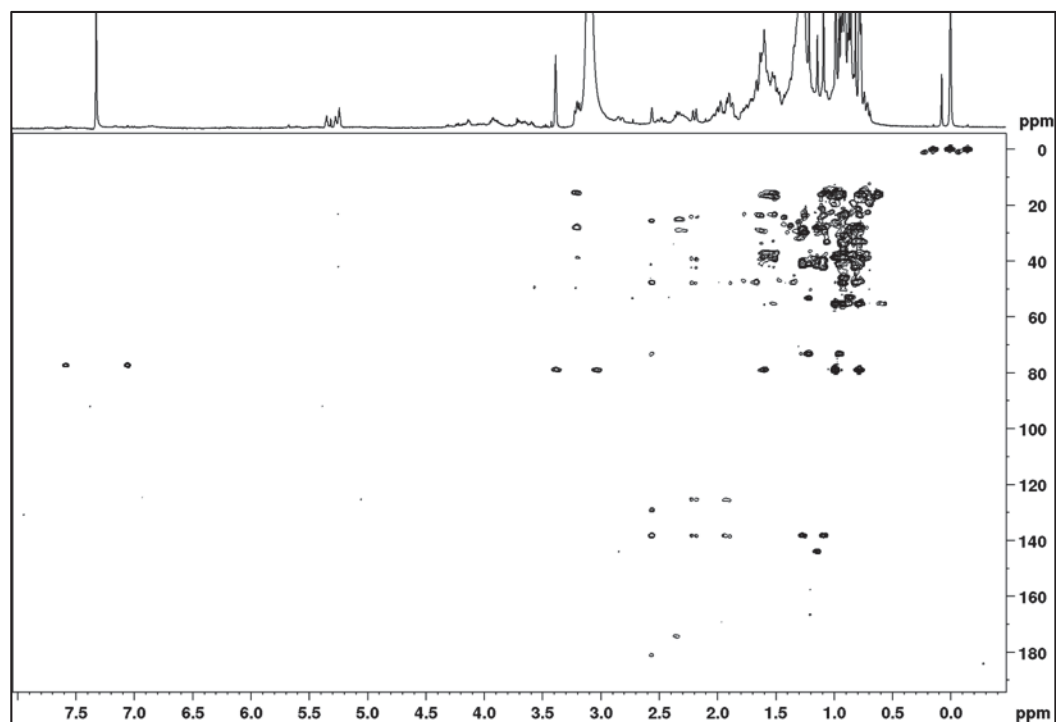


FIGURA 168 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LONGA DISTÂNCIA ^1H - ^{13}C DE **SN22** (CDCl_3 + gotas $\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 400 MHz)



Comparando os dados obtidos com os encontrados na literatura chegou-se a estrutura do triterpeno ácido pomólico (ácido 19-hidroxiursólico) (MAHATU; KUNDU 1994; GUANG-YI et al., 1989).

FIGURA 169 - ESTRUTURA E PRINCIPAIS CORRELAÇÕES NO HMBC DE **SN22**

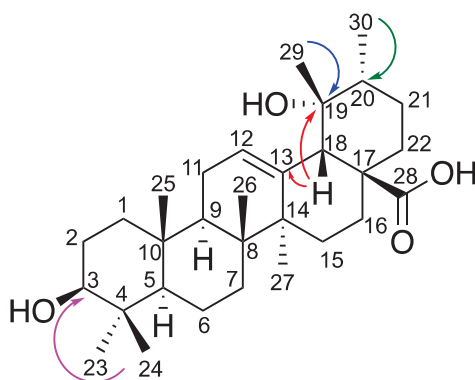


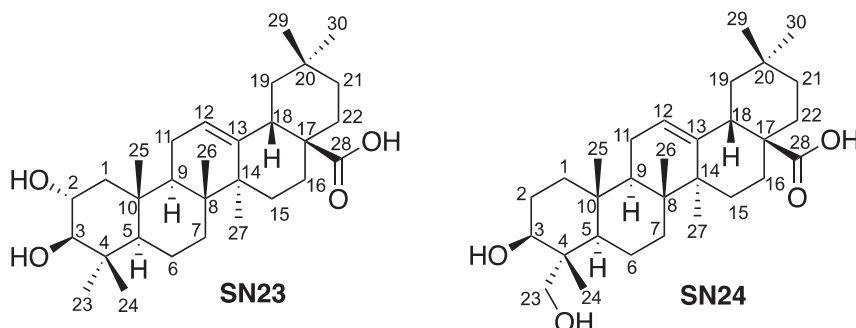
TABELA 40 - DADOS DE RMN DE **SN22** (CDCl₃ + gotas CH₃OH-*d*₄, 400 MHz) E COMPARAÇÃO COM OS DADOS DA LITERATURA PARA O ÁCIDO POMÓLICO (piridina-*d*₅, 360 MHz, GUANG-YI, et al., 1989; MAHATU; KUNDU, 1994)

Pos.	SN22			Ácido pomólico	
	δ _c	δ _H ; mult. (J em Hz)	HMBC	δ _c	δ _H ; mult. (J em Hz)
1	38,7	0,95 m*; 1,60 m*	3, 5	38,7	n.o
2	28,0	n.o	-	28,0	1,90 m
3	79,0	3,22 m*	2, 4	78,2	3,45 dd (10,4; 5,6)
4	39,3	-	-	39,3	-
5	55,4	0,74 m*	n.o	55,8	n.o
6	18,9	1,34 m*; 1,56 m*	4, 10	18,9	n.o
7	33,1	1,33 m*; 1,47 m*	8, 26, 27	33,6	n.o
8	40,3	-	-	40,3	-
9	47,4	1,61 m*	5,8,10,11	47,7	n.o
10	37,3	-	-	37,3	-
11	24,4	1,97 m*; 1,99 m*	9, 12, 13	24,0	n.o
12	129,2	5,35 t (3,5)	n.o	128,1	5,62 t (3,5)
13	138,6	-	-	139,9	-
14	42,0	-	-	42,1	-
15	29,2	1,67 m*	17	29,2	2,35 dt (13,5; 4,6)
16	25,6	2,52 m*	15	26,6	3,14 dt (13,1; 4,4); 2,15 dt (13,3; 4,0)
17	48,2	-	-	48,2	-
18	53,2	2,56 s	12,13,16, 19	54,5	3,07 s
19	73,5	-	-	72,7	-
20	42,3	0,99 m*	22	42,3	n.o
21	27,3	1,21 m*	19, 22	27,0	n.o
22	37,4	1,77 m*; 1,80 m*	17, 19	37,4	n.o
23	28,0	0,98 s	3, 4, 5	28,7	1,24 s
24	17,0	0,76 s	3, 4, 5	16,7	1,03 s
25	15,4	0,95 s	5, 9, 10	15,5	0,93 s
26	17,1	0,85 s	8, 9, 14	17,1	1,12 s
27	24,6	1,27 s	14, 15	24,6	1,74 s
28	181,3	-	-	180,6	-
29	26,8	1,22 s	19	26,8	1,46 s
30	16,4	0,90 m*	n.o	16,4	1,12 d (6,5)

*sinal em sobreposição, posição central dada por HSQC; n.o.: não observado

5.5.6 Identificação das substâncias **SN23** + **SN24**

FIGURA 170 - ESTRUTURA DAS SUBSTÂNCIAS **SN23** E **SN24**



Assim como a substância anterior, **SN23** e **SN24** (FIGURA 170) foram identificadas em mistura, observada principalmente pelos sinais dos hidrogênios olefínicos no espectro de RMN de ^1H (FIGURA 171). Neste, foram observados dois multipletos em δ_{H} 5,27 e δ_{H} 5,36. Além disto, notou-se sinais de hidrogênios oximetínicos em δ_{H} 2,98 d (9,7) e 3,61 t (8,2), e de hidrogênios oximetilênicos em δ_{H} 3,40 d (10,7) e 3,69 d (10,7).

FIGURA 171 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE **SN23** E **SN24** (CDCl_3 , 600 MHz)

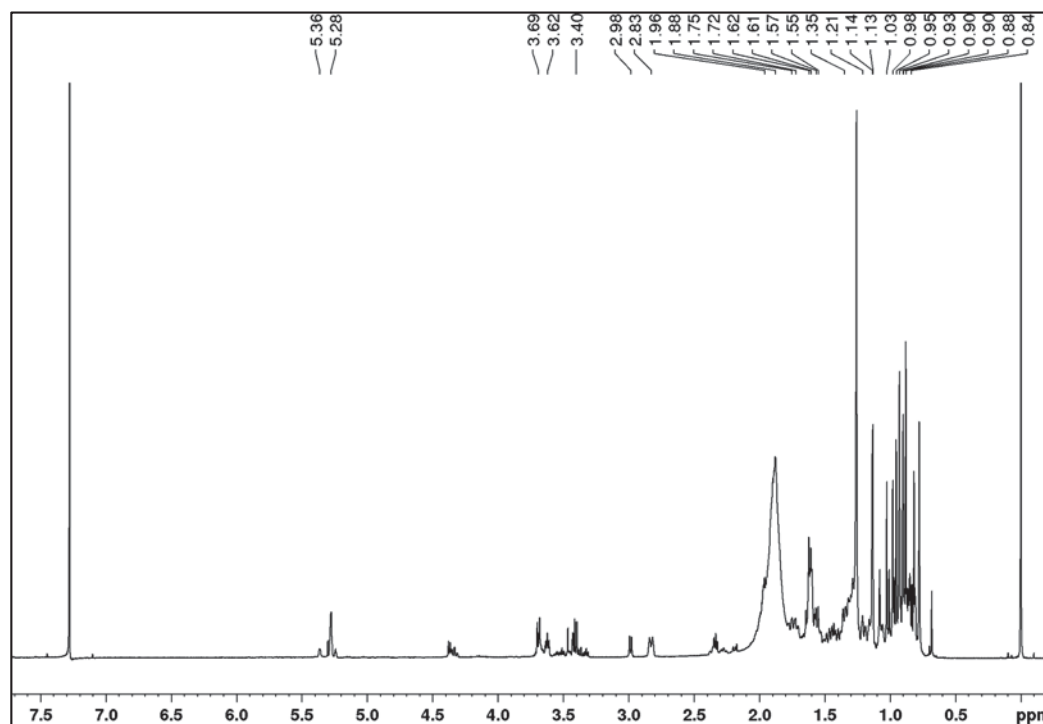
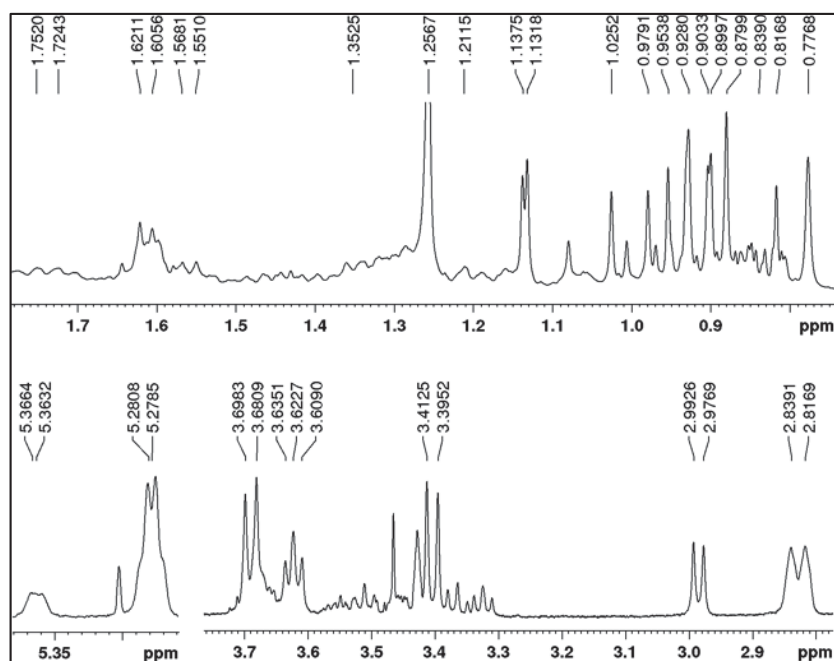


FIGURA 172 - AMPLIAÇÃO DOS SINAIS DO ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE **SN23** E **SN24**

Pelo mapa de correlação direta ^1H - ^{13}C (FIGURA 173) notou-se que o hidrogênio em δ_{H} 5,27 estava ligado ao carbono em δ_{C} 122,5, enquanto que o hidrogênio em δ_{H} 5,36 ligava-se ao carbono em δ_{C} 121,6. Também foi observado que os hidrogênios em δ_{H} 3,69 e δ_{H} 3,40 estavam ligados ao mesmo carbono em δ_{C} 72,1 (C-23). Já o mapa de correlação a longa distância (FIGURA 174) mostrou que esses hidrogênios apresentavam correlação com os carbonos em δ_{C} 77,0 (C-3), δ_{C} 41,7 (C-4), δ_{C} 49,8 (C-5) e δ_{C} 11,5 (C-24), mostrando que havia uma hidroxila em C-23. Essas informações foram cruciais para identificação de **SN24**. Por outro lado, para identificação de **SN23** notou-se que, além da multiplicidade e da constante de acoplamento de H-3 (δ_{H} 2,98, d, $J = 9,7$ Hz) indicarem uma substituição em C-2, este sinal se correlacionava com os carbonos em δ_{C} 39,1 (C-4), δ_{C} 16,7 (C-23), δ_{C} 28,7 (C-24) e δ_{C} 68,8 (C-2), levando a presença de uma hidroxila em C-2.

FIGURA 173 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LIGAÇÃO DIRETA ^1H - ^{13}C DE **SN23** E **SN24** (CDCl_3 , 600 MHz)

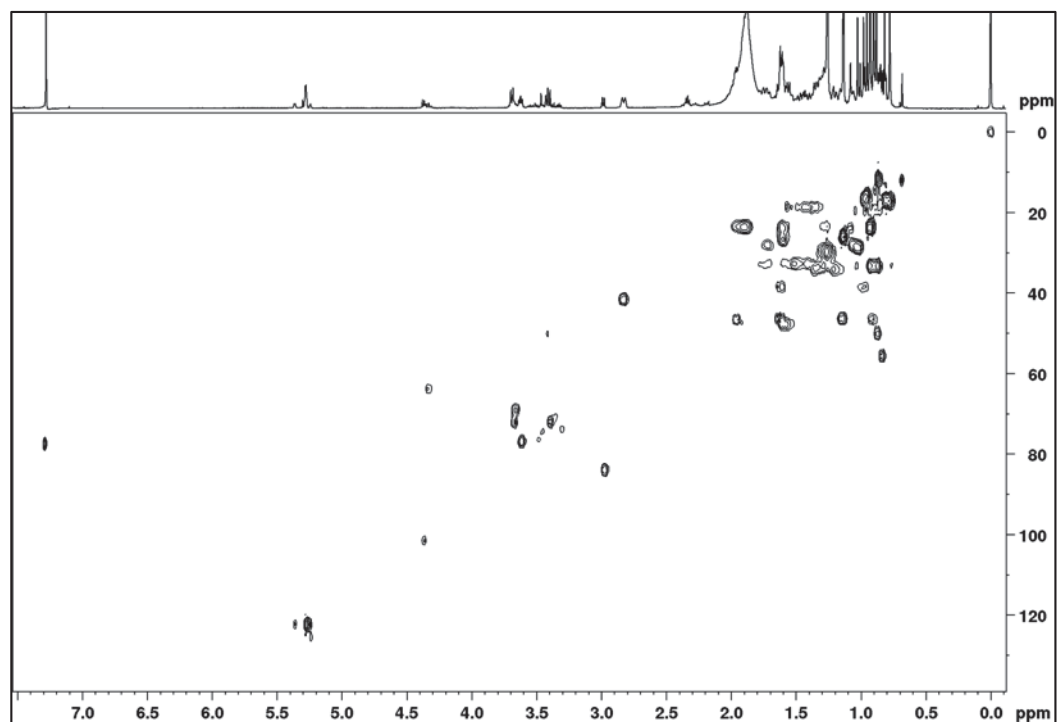
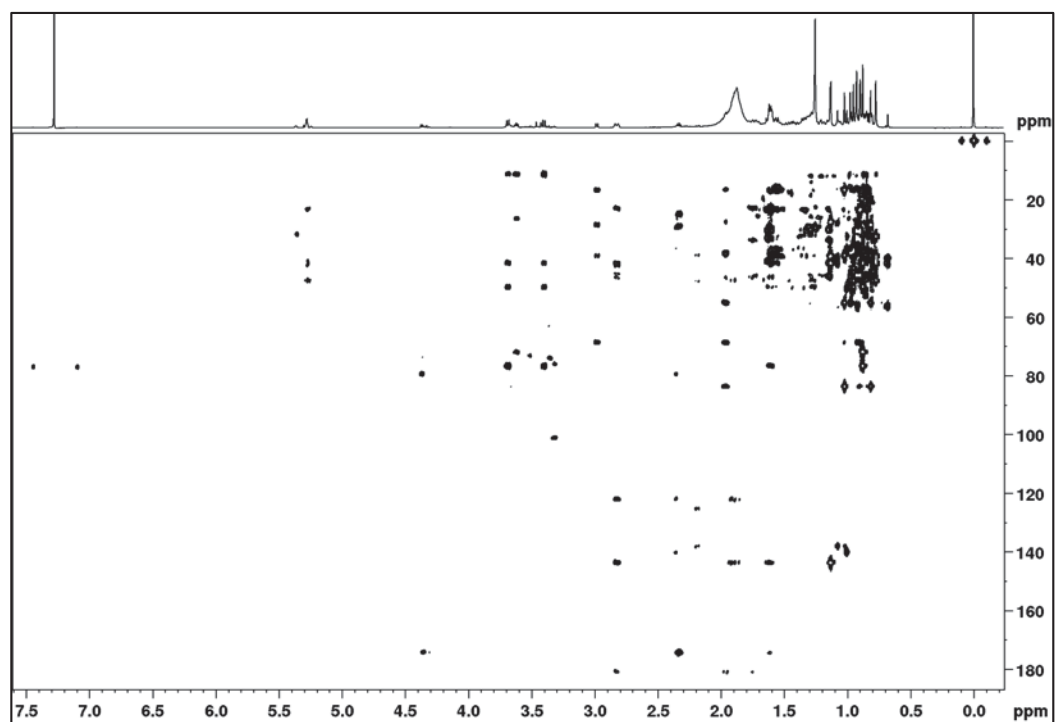


FIGURA 174 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LONGA DISTÂNCIA ^1H - ^{13}C DE **SN23** E **SN24** (CDCl_3 , 600 MHz)



Com as demais correlações observadas (TABELA 41 e 42) e comparação com a literatura, as substâncias dessa mistura foram identificadas como ácido maslínico (ácido 2- α -hidroxioleanólico) (**SN23**) e hederagenina (ácido 23-hidroxioleanólico) (**SN24**) (DAIS et al., 2017; JOSHI, et al., 1999; SERBIAN et al., 2020).

FIGURA 175 - ESTRUTURA E PRINCIPAIS CORRELAÇÕES NO HMBC DE **SN23** E **SN24**

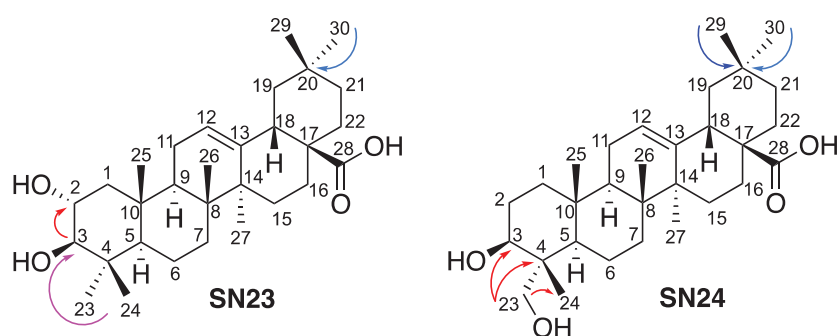


TABELA 41 - DADOS DE RMN DE **SN23** (CDCl₃, 600 MHz) E COMPARAÇÃO COM OS DADOS DA LITERATURA PARA O ÁCIDO MASLÍNICO (CDCl₃, 850 MHz, DAIS, et al., 2017)

Pos.	SN23			Ácido maslínico	
	δ_c	δ_H ; mult. (<i>J</i> em Hz)	HMBC	δ_c	δ_H ; mult. (<i>J</i> em Hz)
1	47,3	0,91 m;* 1,95 m*	3, 5	46,2	0,91 t (12,9); 1,98 dd (12,9; 5,1)
2	68,8	3,62 m*	n.o	68,8	3,69 m
3	84,0	2,98 d (9,7)	2, 4, 23, 24	83,9	3,00 d (9,5)
4	39,1	-	-	39,1	-
5	55,3	0,84 d (12,0)	n.o	55,2	0,85 d (11,7)
6	18,7	1,40 m;* 1,56 m*	4, 10	18,2	1,40 ddd (13,8; 12,3; 3,1); 1,55 m
7	32,7	1,53 m*	8, 26, 27	32,5	1,32 dt (12,3; 3,0); 1,46 ddd (13,6; 12,3; 3,9)
8	39,2	-	-	39,4	-
9	47,0	1,62 m*	5,8,10,11	47,5	1,62 m
10	38,2	-	-	38,3	-
11	23,6	1,90 m*	9, 12, 13	23,4	1,90 ddd (18,4; 11,1; 3,6); 1,94 ddd (18,4; 11,1; 3,6)
12	121,6	5,36 m*	8	122,4	5,30 t (3,6)
13	140,9	-	-	143,5	-
14	41,9	-	-	41,7	-
15	27,8	1,03 m*; 1,72 m*	17	27,5	1,09 dt (14,0; 3,2); 1,71 ddd (15,1; 14,0; 4,2)
16	22,9	1,62 m*	15	22,9	1,62 m; 1,99 dt (12,9; 5,1)
17	46,4	-	-	46,3	-
18	41,6	2,83 d (13,5)	12,13,16, 19	41,0	2,83 dd (13,9; 4,4)
19	46,2	1,15 m*; 1,65 m*	-	45,8	1,62 m; 1,16 ddd (13,9; 2,0)
20	31,0	-	-	30,7	-
21	33,4	1,22 m*; 1,35 m*	19, 22	33,7	1,22 m; 1,35 ddd (15,1; 13,7; 4,2)
22	32,4	1,59 m*; 1,78 m*	17, 19	32,2	1,59 m
23	28,7	1,02 s	3, 4, 5	28,5	1,03 s
24	16,7	0,83 s	3, 4, 5	16,6	0,82 s
25	16,5	0,97 s	5, 9, 10	16,6	0,98 s
26	17,1	0,78 s	8, 9, 14	17,0	0,76 s
27	25,9	1,14 s	14, 15	25,9	1,14 s
28	178,7	-	-	181,2	-
29	33,1	0,91 s	20	33,0	0,90 s
30	23,4	0,94 s	20	23,4	0,93 s

*sinal em sobreposição, posição central dada por HSQC; n.o.: não observado

TABELA 42 - DADOS DE RMN DE **SN24** (CDCl₃, 600 MHz) E COMPARAÇÃO COM OS DADOS DA LITERATURA (piridina-*d*₅, 300 MHz e 500 MHz, JOSHI, et al., 1999; SERBIAN et al., 2020)

Pos.	SN24			Hederagenina	
	δ_c	δ_H ; mult. (<i>J</i> em Hz)	HMBC	δ_c	δ_H ; mult. (<i>J</i> em Hz)
1	38,8	0,95 m;* 1,60 m*	3, 5	38,9	1,54 – 1,62 m; 1,07 – 1,12 m
2	26,7	1,60 m*	n.o	27,6	1,84 – 1,99 m
3	77,0	3,22 m*	2, 4	73,5	4,21 m
4	41,7	-	-	43,0	-
5	49,8	0,74 m*	n.o	48,7	1,49 – 1,54 m
6	18,7	1,34 m;* 1,56 m*	4, 10	18,7	1,62 – 1,70 m; 1,36 – 1,47 m
7	32,6	1,33 m* 1,47 m*	8, 26, 27	33,1	1,54 - 1,62 m; 1,25 - 1,32 m
8	39,4	-	-	39,9	-
9	47,7	1,57 m*	8,10,11, 25, 26	48,3	1,72 - 1,84 m
10	38,5	-	-	37,4	-
11	23,6	n.o	n.o	24,0	1,99 – 1,84 m
12	122,5	5,26 m*	9, 11, 14, 18	122,7	5,49 dd (3,4)
13	143,9	-	-	145,0	-
14	42,2	-	-	42,3	-
15	27,8	1,04; 1,72 m*	n.o	28,5	2,16 td (13,4; 4,0); 1,22 - 1,12 m
16	23,1	1,74 m;* 1,96 m*	28	23,8	1,99 – 2,12 m; 1,84 – 1,99 m
17	46,9	-	-	46,9	-
18	41,0	2,81 m*	12,13,16,19, 28	42,1	3,29 dd (13,9; 4,6)
19	46,4	n.o.	n.o.	46,6	1,72 – 1,84 m; 1,25 – 1,32 m
20	30,9	-	-	31,1	-
21	33,8	1,22 m*	n.o	34,3	1,36 – 1,47 m; 1,12 - 1,22 m
22	37,6	1,59 m*	n.o	33,4	2,12 - 1,99 m; 1,84 - 1,72 m
23	72,1	3,40 d (10,7); 3,69 d (10,7)	3, 4, 5	67,8	3,71 d (10,3); 4,15 m
24	11,5	0,86 s	3, 4	13,3	1,05 s
25	16,2	0,97 s	5, 9, 10	16,1	0,97 s
26	17,3	0,79 s	8, 9, 14	17,7	0,76 s
27	26,1	1,14 s	14, 15	26,3	1,23 s
28	181,1	-	-	180,6	-
29	33,2	0,89 s	19	33,4	0,92 s
30	23,9	0,92 s	20	23,9	1,00 s

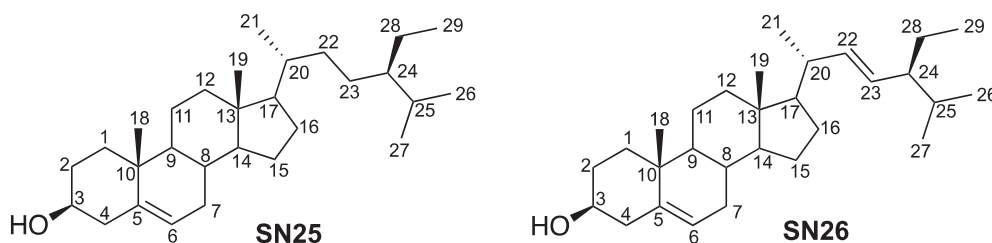
*sinal em sobreposição, posição central dada por HSQC; n.o.: não observado

5.6 ESTEROIDES

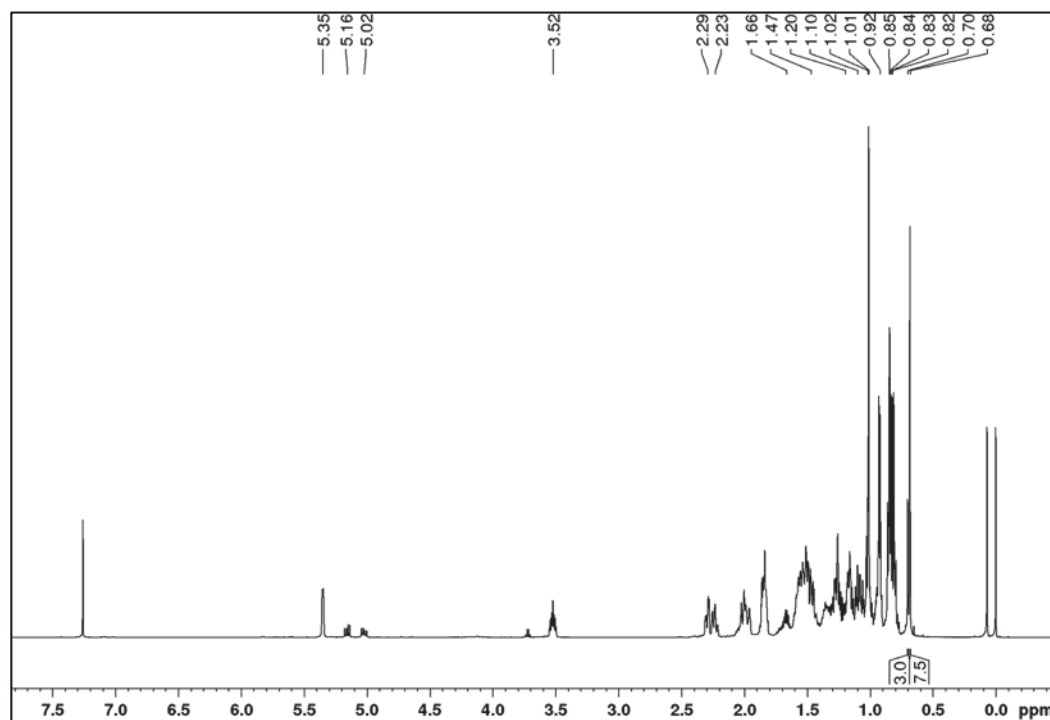
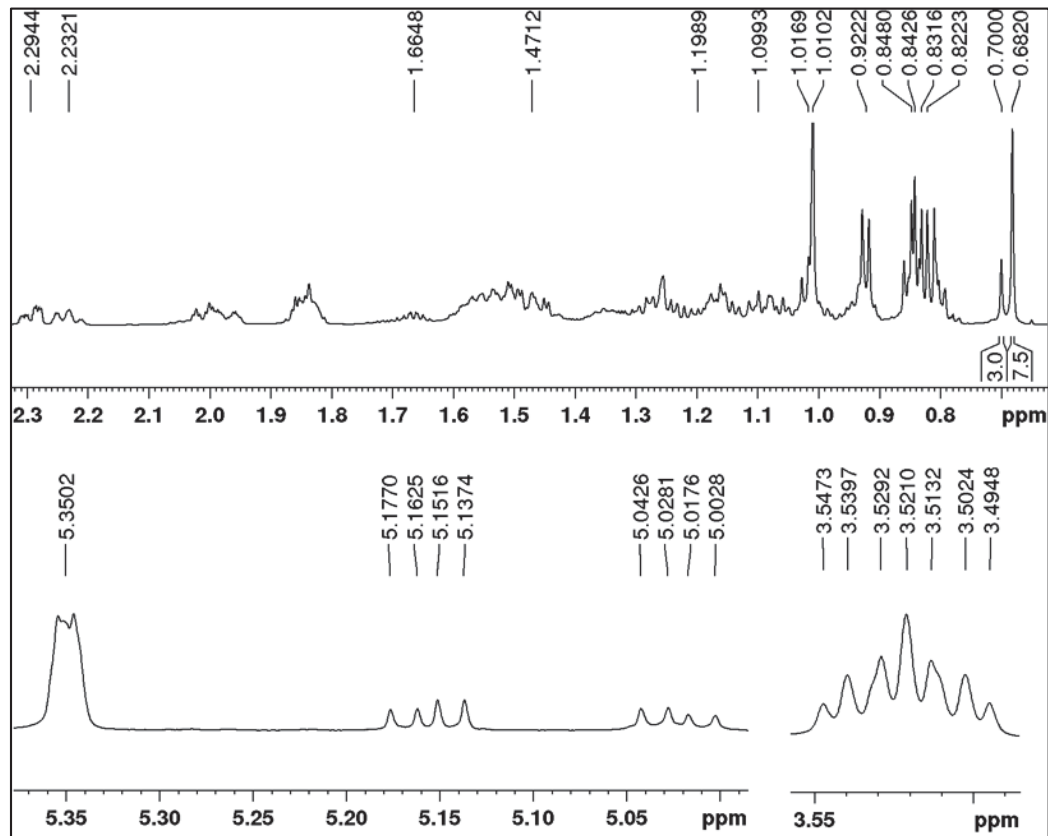
Esteroides derivam dos triterpenos, diferindo destes pela ausência de três grupos metila (C-23, C-24, e C-26), tendo um esqueleto básico de 27 carbonos. São tetracíclicos, com os anéis formando um sistema C6/6/6/5 (peridrosciclopentanofenantreno). Neste trabalho foram identificados dois esteróides (**SN25** e **SN26**), presentes nas quatro espécies estudadas.

5.6.1 Identificação da mistura **SN25** + **SN26**

FIGURA 176 - ESTRUTURAS DAS SUBSTÂNCIAS **SN25** E **SN26**



As substâncias **SN25** e **SN26** foram isoladas de várias frações como uma mistura inseparável em gel de sílica. O espectro de RMN de ^1H (FIGURA 177) apresentou vários sinais na região de δ_{H} 0,68 - 2,50, com um perfil semelhante ao dos triterpenos. Entretanto, foi observado que o deslocamento químico e a multiplicidade do hidrogênio oximetínico H-3 era diferente daquela esperada para um triterpeno. Nos triterpenos o sinal de H-3 é um duplo-duplete em aproximadamente δ_{H} 3,20, enquanto neste foi observado como um triplo-duplo-duplete em δ_{H} 3,52 ($J = 4,7; 4,5; 4,0$ Hz). Essa diferença é causada pela ausência dos grupos metila em C-4. Além disso, notou-se a presença de três hidrogênios olefínicos através dos sinais em δ_{H} 5,35 m; 5,16 dd ($J = 15,3; 8,8$ Hz) e 5,02 dd ($J = 15,3; 8,8$ Hz), e simpletos característicos de hidrogênios metílicos em δ_{H} 0,70 e 0,68, com integração relativa na proporção de 1:2,5. Esses dados apontaram para uma mistura de esteroides, sendo **SN25** o componente majoritário.

FIGURA 177 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DA MISTURA **SN25** + **SN26** (CDCl_3 , 600 MHz)FIGURA 178 - AMPLIAÇÃO DOS SINAIS DO ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE **SN25** + **SN26**

No espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (FIGURA 179) destaca-se o carbono oxigenado em δ_{C} 71,8, que é típico de C-3 nos esteroides (nos triterpenos esse carbono é observado entre δ_{C} 76 - 79). Também foram observados sinais de quatro carbonos olefínicos em δ_{C} 121,7 (C-6) e 140,7 (C-5), dos dois esteroides, e também em δ_{C} 138,3 e δ_{C} 129,3 atribuídos aos carbonos C-22 e C-23 respectivamente, característicos do esteroide estigmasterol. No mapa de correlação a longa distância (FIGURA 181), confirma-se a posição de C-3 por meio das correlações de H-4 (δ_{H} 2,25 m) com os carbonos δ_{C} 30,9 (C-2), δ_{C} 71,8 (C-3), δ_{C} 140,7 (C-5) e δ_{C} 121,7 (C-6).

FIGURA 179 - ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ DE **SN25 + SN26** (CDCl_3 , 50 MHz)

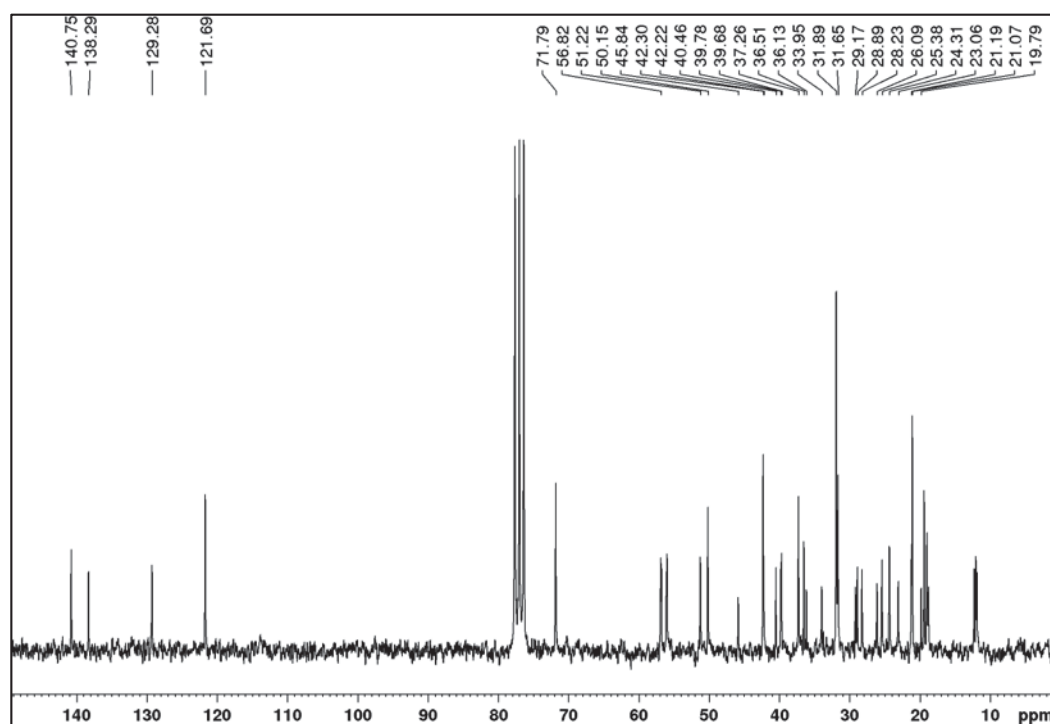


FIGURA 180 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LIGAÇÃO DIRETA ^1H - ^{13}C DE **SN25** + **SN26** (CDCl_3 , 600 MHz)

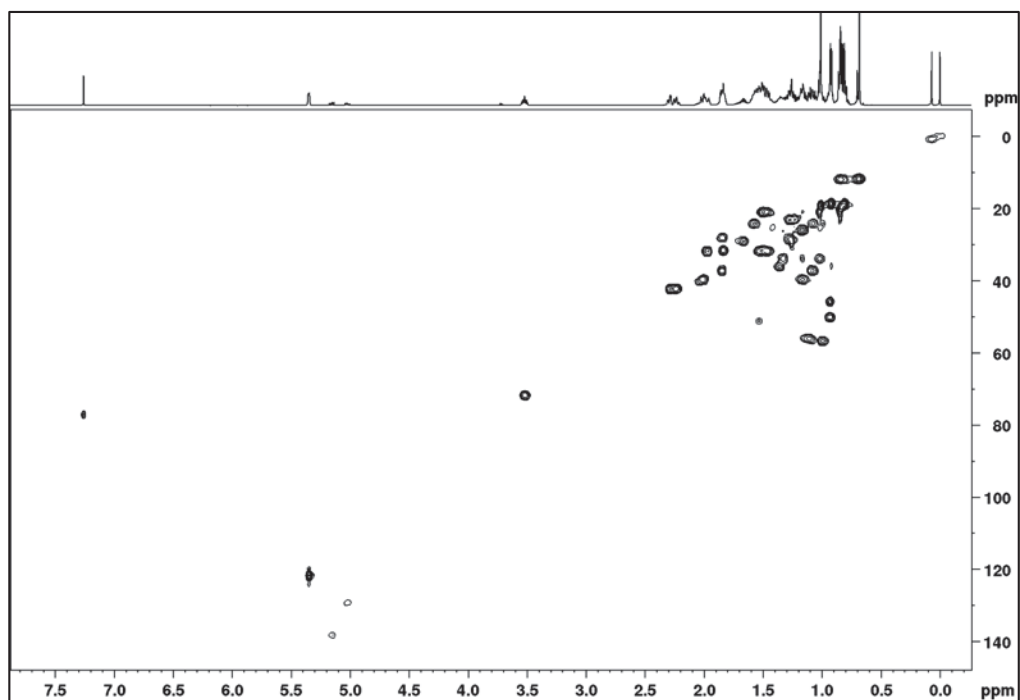
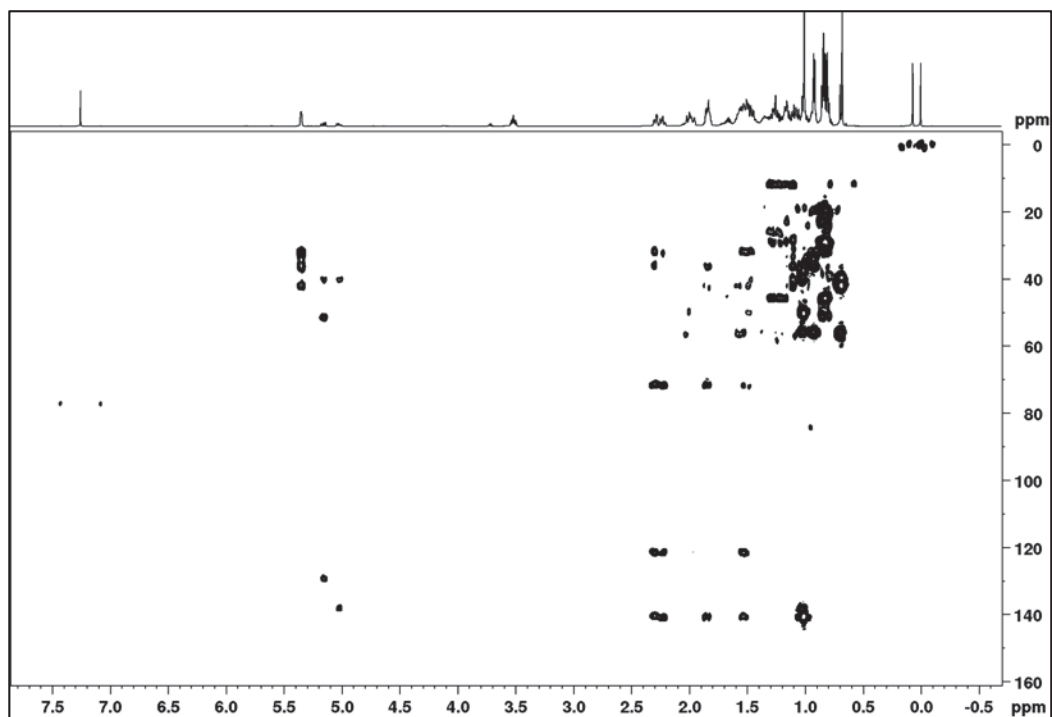


FIGURA 181 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LONGA DISTÂNCIA ^1H - ^{13}C DE **SN25** + **SN26** (CDCl_3 , 600 MHz)



Esses dados (TABELA 43) e comparação com a literatura (CHATURVEDULA; PRAKASH, 2012) confirmaram a identificação dos esteroides, sitosterol (**SN25**) e estigmasterol (**SN26**). Esses esteroides são muito comuns, sendo encontrados nos extratos menos polares de quase todas as espécies vegetais, tendo já sido relatados em espécies de *Sinningia* (TABELA 2).

FIGURA 182 - ESTRUTURA E PRINCIPAIS CORRELAÇÕES NO HMBC DE **SN25** E **SN26**

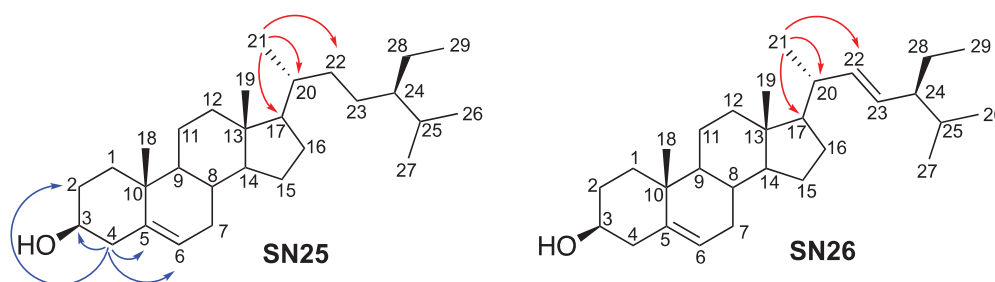


TABELA 43 - DADOS DE RMN DE **SN25** E **SN26** (CDCl₃, 600 MHz) E COMPARAÇÃO COM OS DADOS DA LITERATURA (CDCl₃, 600 MHz, CHATURVEDULA; PRAKASH, 2012)

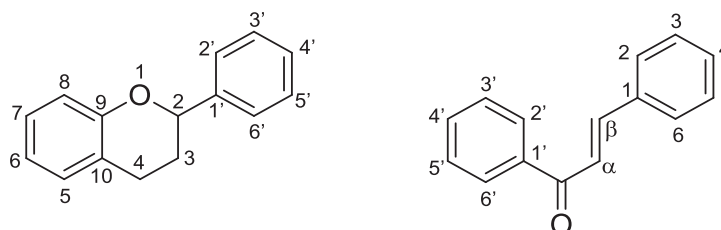
Pos.	SN25			Sitosterol		SN26			Estigmasterol	
	δ_H ; mult. (J em Hz)	δ_C	HMBC	δ_H ; mult. (J em Hz)	δ_C	δ_H ; mult. (J em Hz)	δ_C	HMBC	δ_H ; mult. (J em Hz)	δ_C
1	1,15 m*	37,3	3, 9	-	37,5	1,15 m*	37,3	3, 9	-	37,2
2	1,50 m*	31,7	4, 10	-	31,9	1,50 m*	31,7	4, 10	-	31,6
3	3,52 tdd (4,7;4,5;4,0)	71,8	-	3,53 tdd (4,5;4,2;3,8)	72,0	3,52 tdd (4,7;4,5;4,0)	71,8	-	3,51 tdd (4,5;4,2;3,8)	71,8
4	2,29 m	42,2	2,3, 5,6	-	42,5	2,29 m	42,2	2,3, 5,6	-	42,3
5	-	140,7	-	-	140,9	-	140,7	-	-	140,7
6	5,35 m	121,7	4, 8, 10	5,36 t (6,4)	121,9	5,35 m	121,7	4, 8, 10	5,31 t (6,1)	121,7
7	2,02 m	31,9	9	-	32,1	2,02 m	31,9	9	-	31,9
8	-	31,9	-	-	32,1	-	31,9	-	-	31,9
9	1,02 m	50,1	-	-	50,3	1,02 m	50,1	-	-	50,1
10	-	36,5	-	-	36,7	-	36,5	-	-	36,5
11	1,47 m	21,2	7	-	21,3	1,47 m	21,2	7	-	21,1
12	1,20 m*	39,8	13, 29	-	39,9	1,20 m*	39,7	13, 29	-	39,7
13	-	42,3	-	-	42,6	-	42,3	-	-	42,2
14	1,10 m*	56,8	9, 12	-	56,9	1,10 m*	56,8	9, 12	-	56,8
15	1,15 m*	24,3	-	-	26,3	1,15 m*	24,3	-	-	24,4
16	1,68 m	28,2	-	-	28,5	1,68 m	28,9	-	-	28,9
17	1,02 m	56,1	14, 20, 22	-	56,3	1,02 m	56,0	14, 20, 22	-	55,9
18	0,68 s	11,9	1, 9, 10	0,68 s	19,0	0,70 s	12,0	1, 9, 10	0,71 s	12,0
19	1,02 s	19,4	12, 14	1,01 s	19,6	1,02 s	19,4	12, 14	1,03 s	19,4
20	1,18 m*	36,1	-	-	36,3	2,26 m	40,5	-	-	40,5
21	0,92 d (6,5)	18,9	-	0,93 d (6,5)	19,2	0,92 d (6,5)	21,2	-	0,91 d (6,2)	21,2
22	1,35 m	33,9	24, 23	-	34,2	5,16 dd (15,3; 8,8)	138,3	21, 23	-	138,7
23	1,18 m*	26,1	22	-	26,3	5,02 dd (15,3; 8,8)	129,3	17, 20, 22	4,98 m	129,6
24	0,92 m	45,8	22	-	46,1	0,92 m	51,2	22	-	51,2
25	1,28 m*	29,2	-	-	29,4	1,28 m*	31,9	-	-	31,9
26	0,84 d (6,4)	19,8	25, 27	0,83 d (6,4)	20,1	0,84 d (6,4)	21,1	25, 27	0,82 d (6,6)	21,1
27	0,81 d (6,4)	19,0	24, 25, 26	0,81 d (6,4)	19,6	0,83, d (6,4)	19,0	24, 25, 26	0,80 d (6,6)	19,0
28	1,07 m	23,1	-	-	23,3	1,01 m	25,4	-	-	25,4
29	0,85 t (6,9)	12,0	-	0,84 t (7,2)	12,2	0,82 t (6,9)	12,0	-	0,83 t (7,1)	12,3

*sinal em sobreposição, posição central dada por HSQC

5.7 FLAVONOIDES

Flavonoides são metabólitos secundários amplamente distribuídos no reino vegetal e compreendem um grupo muito extenso de substâncias. É uma classe diversificada, cujo esqueleto carbônico básico (FIGURA 183) contém 15 átomos de carbono distribuídos em dois anéis benzênicos unidos por uma cadeia de três carbonos, formando um sistema do tipo C₆-C₃-C₆. Os três carbonos centrais podem formar uma cadeia aberta, como nas chalconas e diidrochalconas, ou pode ciclizar, formando um terceiro anel, como nas flavonas, flavonóis, flavanonas, catequinas, diidroflavonóis e antocianidinas (PIETTA, 2000).

FIGURA 183 – ESQUELETOS CARBÔNICOS BÁSICOS DOS FLAVONOIDES

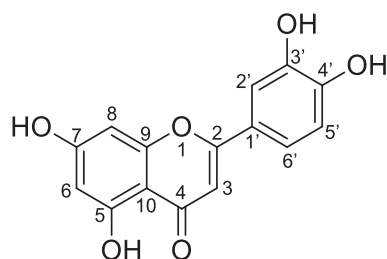


Os flavonoides possuem diversas ações farmacológicas, destacando-se a atividade antioxidante, a qual até o momento é a mais descrita para essas substâncias. A conjugação presente na estrutura permite a reação e estabilização de radicais livres envolvidos no processo oxidativo, formando complexos estáveis (LOPES et al., 2010). Dentre outras, atividades antiviral (CARVALHO et al., 2013), antitumoral (PEREIRA et al., 2015) e anti-inflamatória (GARG et al., 2001) também fazem parte dos efeitos benéficos deste grupo de substâncias.

Neste trabalho foram isolados dois flavonoides, **SN27** e **SN28** das partes aéreas de *Sinningia mauroana*. Embora sejam flavonoides conhecidos, **SN27** ainda não havia sido encontrado em *Sinningia*.

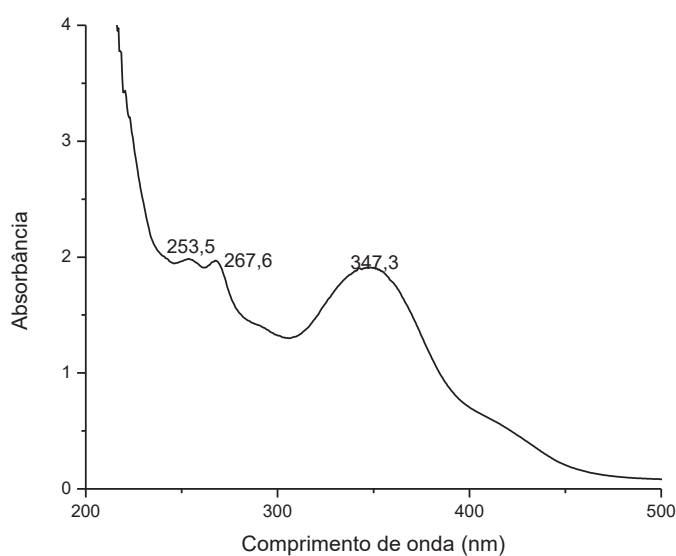
5.7.1 Identificação da substância **SN27**

FIGURA 184 - ESTRUTURA DA SUBSTÂNCIA **SN27**

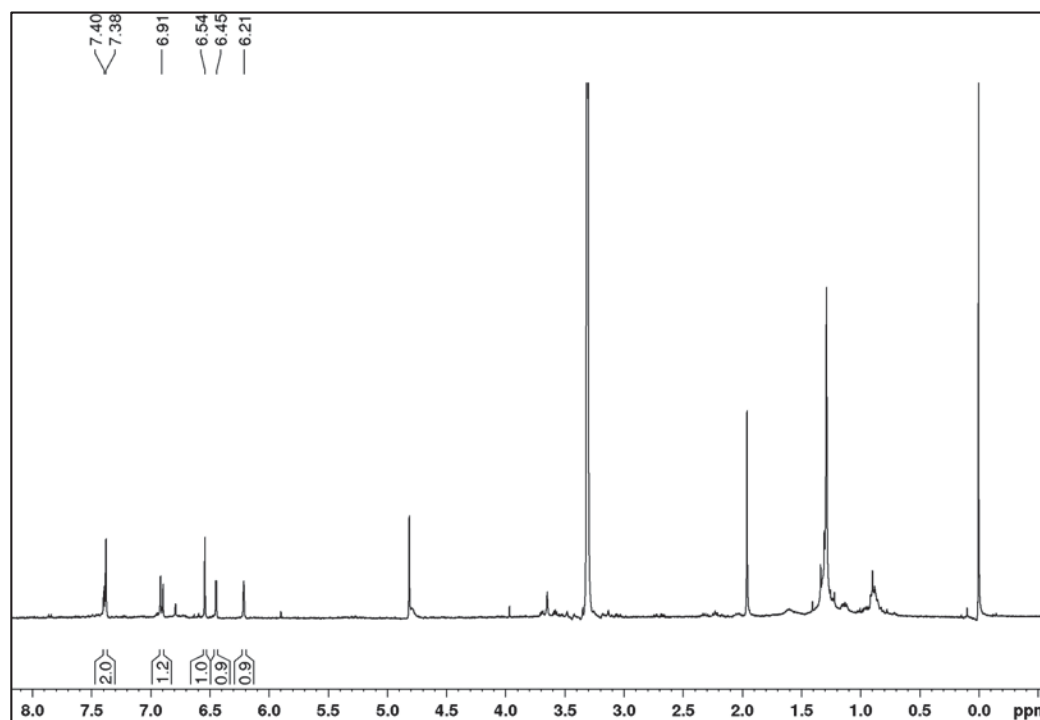
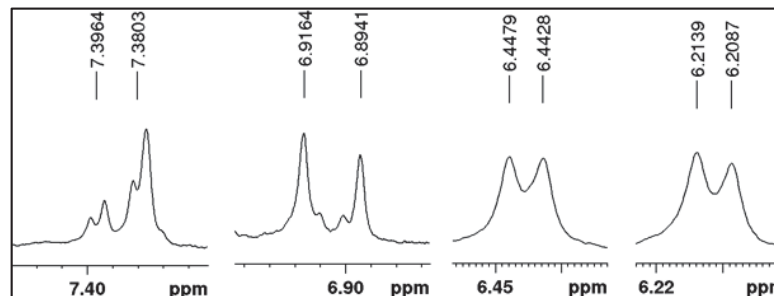


O espectro de absorção na região do UV-vis (FIGURA 185) da substância **SN27** (FIGURA 184) apresentou bandas em 253, 267 e 347 nm indicativas de sistemas aromáticos altamente conjugados.

FIGURA 185 - ESPECTRO DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO UV-VIS DE **SN27**



O espectro de RMN de ^1H de **SN27** (FIGURA 186) apresentou sinais em δ_{H} 6,21 d ($J = 2,0$ Hz; H-6) e 6,44 d ($J = 2,0$ Hz; H-8) indicando hidrogênios em uma relação *meta*, em um anel aromático tetrassubstituído. Também foi observado um simpleto em δ_{H} 6,54 (H-3), e outros três sinais em δ_{H} 6,90 d ($J = 8,9$ Hz; H-5'), δ_{H} 7,38 m (H-2') e δ_{H} 7,40 m (H-6'), indicando um segundo anel aromático 1,2,4-trissubstituído. Esses dados apontaram para um flavonoide.

FIGURA 186 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE **SN27** ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 400 MHz)FIGURA 187 - AMPLIAÇÃO DOS SINAIS DO ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE **SN27**

Através dos mapas de correlação a ligação e a longa distância (FIGURA 188 e FIGURA 189) foi possível observar que o hidrogênio em δ_{H} 6,54 (H-3) correlacionava-se com uma carbonila em δ_{C} 184,0, típica de C-4 nas flavonas. Também foi observado que os hidrogênios H-2' e H-5' correlacionavam com um carbono oxigenado em δ_{C} 147,1 (C-3'), enquanto que H-6' correlacionava-se com um carbono em δ_{C} 151,3 (C-4'), sugerindo a substituição com hidroxilas nas posições C-3' e C-4' respectivamente. Além disso, foram observados outros sinais de carbonos oxigenados em δ_{C} 159,4 (C-9) e 166,1 (C-2).

FIGURA 188 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LIGAÇÃO DIRETA ^1H - ^{13}C DE **SN27** ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 400 MHz)

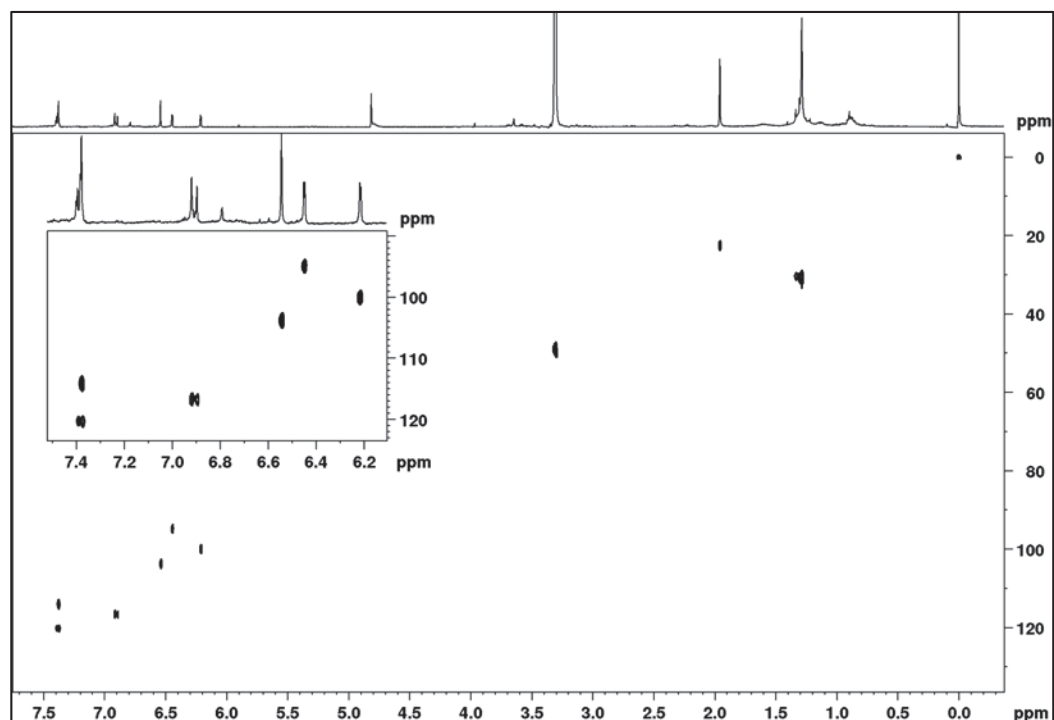
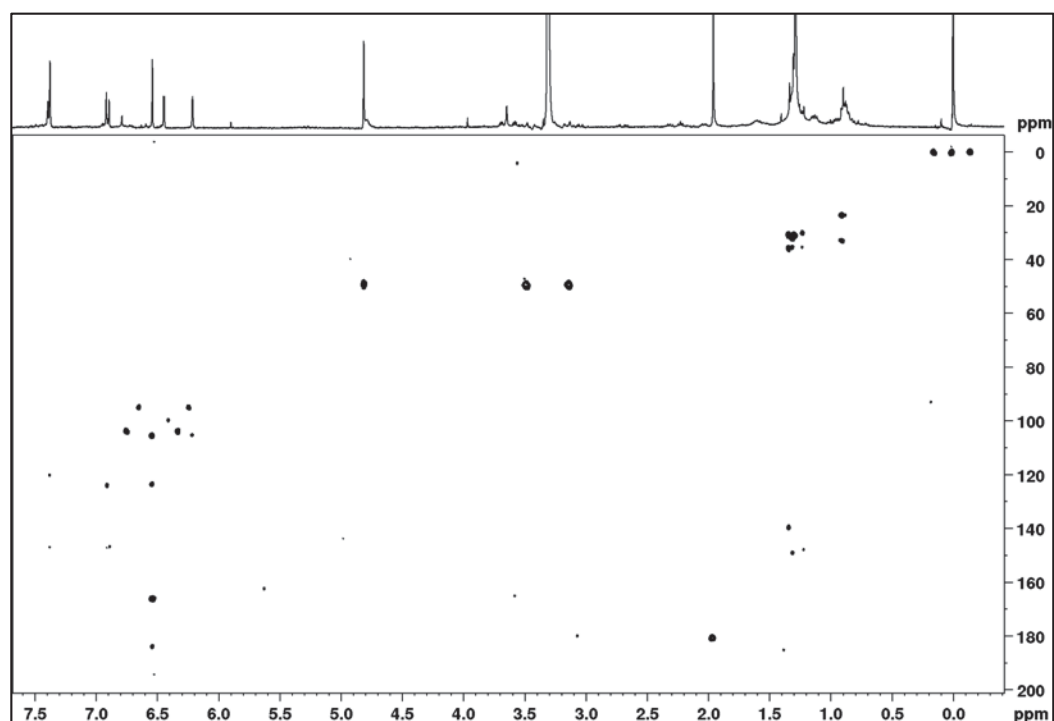
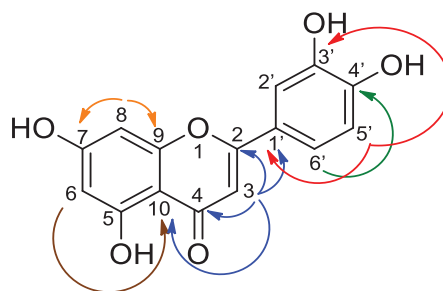


FIGURA 189 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LONGA DISTÂNCIA ^1H - ^{13}C DE **SN27** ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 400 MHz)



Esses dados (TABELA 44), aliados a comparação com a literatura, levaram a identificação de **SN27** como a flavona 5,7,3',4'-tetraidroxiflavona conhecida como luteolina (MABRY et al., 1970; LIN et al., 2015).

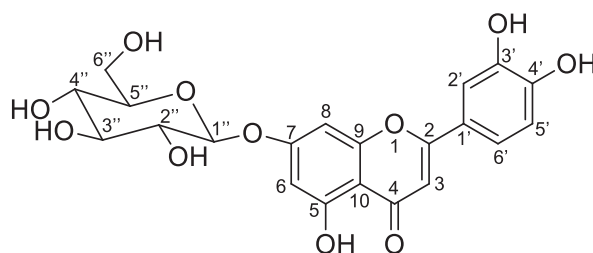
FIGURA 190 - ESTRUTURA E PRINCIPAIS CORRELAÇÕES NO HMBC DE **SN27**TABELA 44 - DADOS DE RMN DE **SN27** (CH₃OH-*d*₄, 400 MHz) E COMPARAÇÃO COM OS DADOS DA LITERATURA PARA A LUTEOLINA (CH₃OH-*d*₄, LIN et al., 2015)

Posição	SN27			Luteolina	
	δ_c	δ_H ; mult. (J em Hz)	$^L\delta J_{H,C}$	δ_c	δ_H ; mult. (J em Hz)
2	166,1	-	-	166,0	-
3	103,8	6,54 s	2; 4; 9; 1'	103,9	6,52 s
4	184,0	-	-	183,9	-
5	163,0	-	-	163,2	-
6	100,0	6,21 d (2,0)	9	100,1	6,19 d (2,0)
7	166,0	-	-	166,4	-
8	95,0	6,44 d (2,0)	10	95,0	6,42 d (2,0)
9	159,4	-	-	159,4	-
10	105,7	-	-	105,3	-
1'	124,1	-	-	123,7	-
2'	114,1	7,38 m*	3'; 6'	114,1	7,36 m
3'	147,1	-	-	147,0	-
4'	151,3	-	-	151,0	-
5'	116,7	6,90 d (8,9)	1'; 3'; 4'	116,8	6,88 d (8,5)
6'	120,4	7,40 m*	2'	120,3	7,36 m

*sinal em sobreposição, posição central dada por HSQC

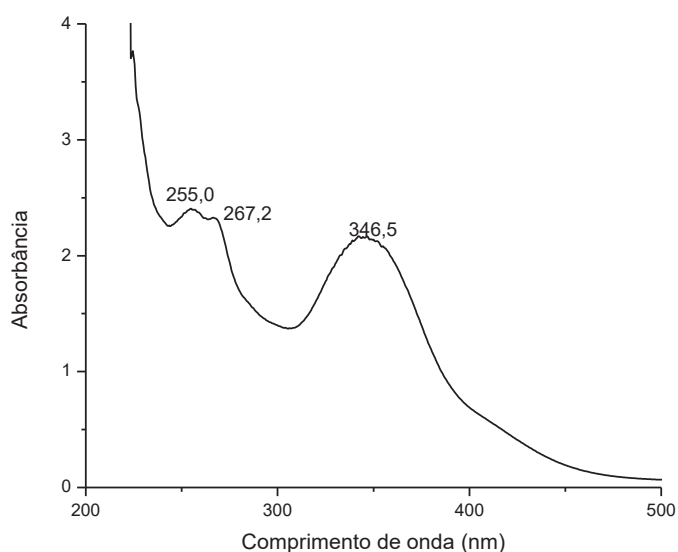
5.7.2 Identificação da substância **SN28**

FIGURA 191 - ESTRUTURA DA SUBSTÂNCIA **SN28**

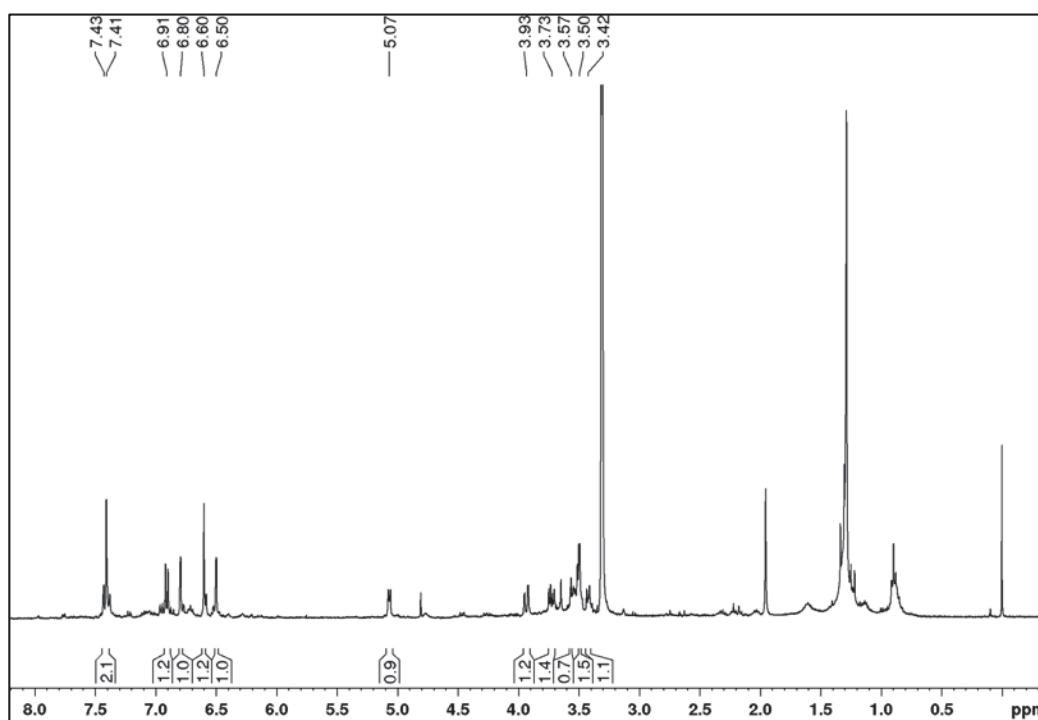
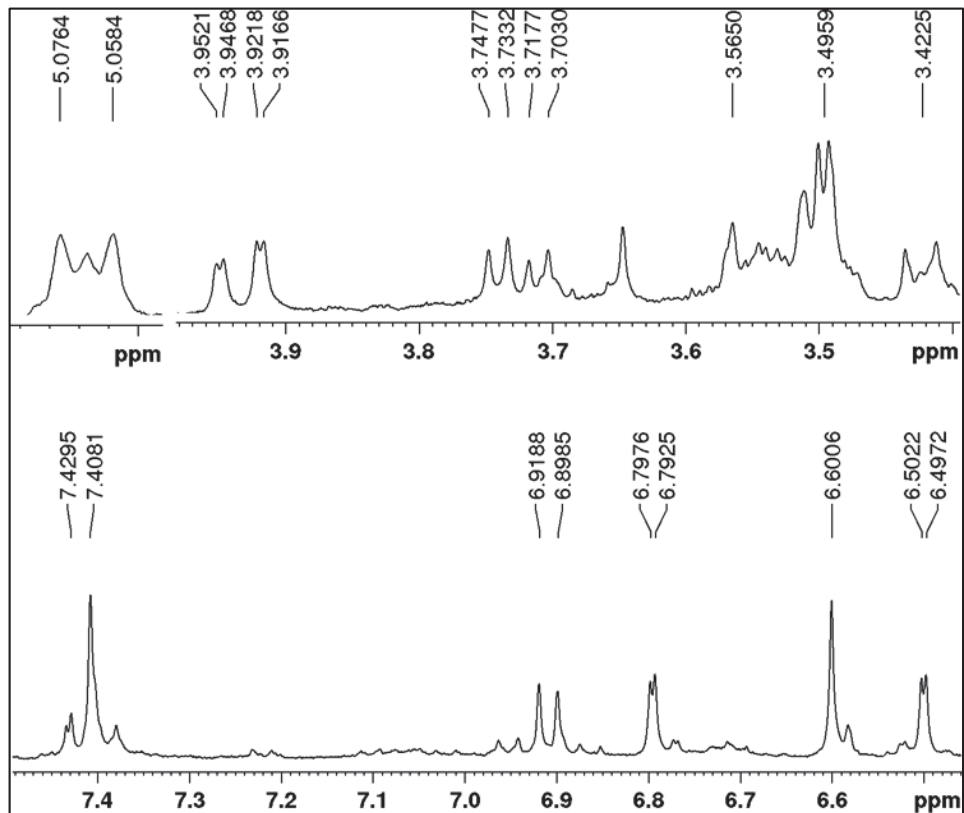


O espectro na região do UV-vis (FIGURA 192) de **SN28** (FIGURA 191) apresentou bandas de absorção em 255, 267 e 346 nm, sendo muito semelhante ao de **SN27**, indicando o mesmo grupo cromóforo.

FIGURA 192 - ESPECTRO DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO UV-VIS DE **SN28**



No espectro de RMN de ^1H de **SN28** (FIGURA 193) foram observados sinais semelhantes àqueles da substância anterior. Os sinais em δ_{H} 6,50 d ($J = 2,0$ Hz; H-6) e δ_{H} 6,81 d ($J = 2,0$ Hz; H-8) foram atribuídos ao anel aromático tetrassubstituído, enquanto que os sinais em δ_{H} 6,92 d ($J = 8,9$ Hz; H-5'), δ_{H} 7,40 m (H-2') e δ_{H} 7,43 m (H-6') podem ser considerados do segundo anel aromático, que é 1,2,4-trissubstituído. Foi ainda observado um simpleto em δ_{H} 6,60 (H-3), sugerindo uma flavona. Adicionalmente, esse espectro apresentou vários sinais de hidrogênios oximetínicos e oximetilênicos característicos de açúcares.

FIGURA 193 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE **SN28** ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 400 MHz)FIGURA 194 - AMPLIAÇÃO DOS SINAIS DO ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE **SN28**

Nos mapas de correlação a ligação direta (HSQC - FIGURA 195) e a longa distância (HMBC - FIGURA 196) notaram-se correlações que evidenciaram o esqueleto da flavona. Destaca-se o hidrogênio em δ_H 6,60 (H-3) que apresentou correlações com os carbonos em δ_C 167,1 (C-2), δ_C 184,4 (C-4), δ_C 107,3 (C-10) e δ_C 123,4 (C-1'). Além disso, o hidrogênio em δ_H 5,07 (H-1'') estava ligado ao carbono em δ_C 101,9, sendo atribuído ao hidrogênio anomérico de uma unidade de β -glucose. A correlação entre esse hidrogênio e o carbono em δ_C 164,9 (C-7) definiu a posição da unidade de açúcar em C-7.

FIGURA 195 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LIGAÇÃO DIRETA 1H - ^{13}C DE **SN28** (CH_3OH-d_4 , 400 MHz)

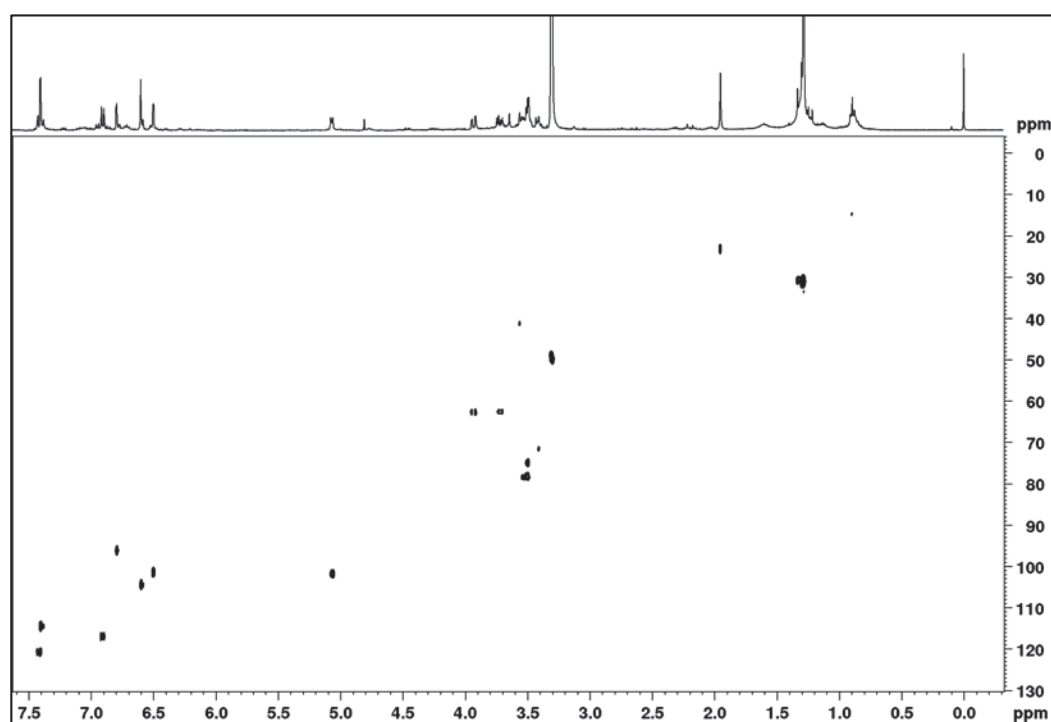
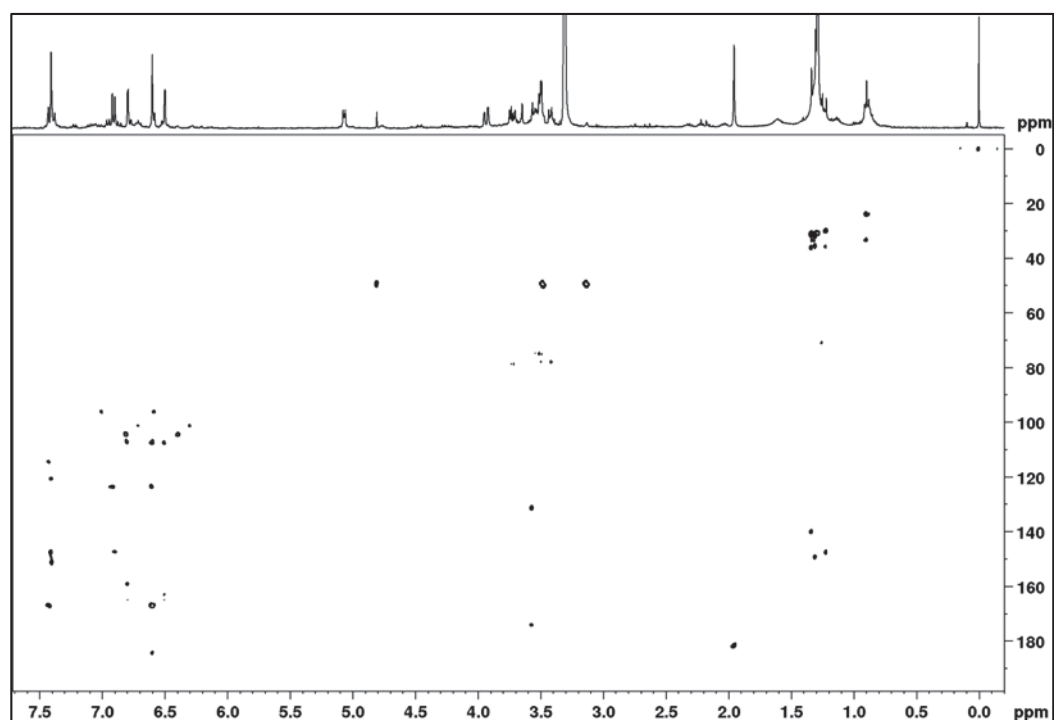


FIGURA 196 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LONGA DISTÂNCIA ^1H - ^{13}C DE **SN28** ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 400 MHz)



Esses e os demais dados de RMN (TABELA 45), bem como a análise comparativa com os dados descritos na literatura, levaram a identificação da luteolina-7-O-glucosídeo (CHULUUNBAATAR et al., 2017).

FIGURA 197 - ESTRUTURA E PRINCIPAIS CORRELAÇÕES NO HMBC DE **SN28**

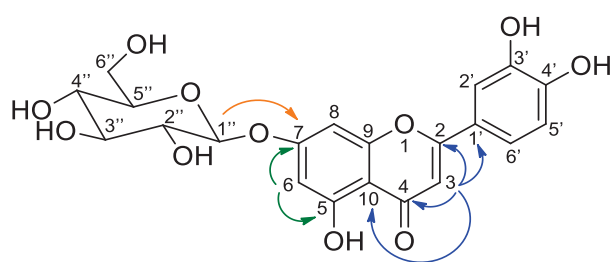


TABELA 45 - DADOS DE RMN DE **SN28** (CH₃OH-*d*₄, 400 MHz) E COMPARAÇÃO COM OS DADOS DA LITERATURA PARA A LUTEOLINA-7-O-GLUCOSÍDEO (DMSO-*d*₆, CHULUUNBAATAR et al., 2017)

Posição	SN28			Luteolina-7-O-glucosídeo	
	δ _c	δ _H ; mult. (J em Hz)	^{LD} J _{H,C}	δ _c	δ _H ; mult. (J em Hz)
2	167,1	-	-	164,8	-
3	104,5	6,60 s	2; 4; 10; 1'	103,7	6,75 s
4	184,4	-	-	182,2	-
5	163,0	-	-	161,3	-
6	101,5	6,50 d (2,0)	5; 7; 8; 10	99,9	6,45 d (2,0)
7	164,9	-	-	163,3	-
8	94,8	6,81 d (2,0)	6; 7; 9; 10	95,2	6,80 d (2,0)
9	159,2	-	-	157,4	-
10	107,3	-	-	105,7	-
1'	123,4	-	-	121,8	-
2'	114,6	7,40 m*	1'; 3'; 4'	113,9	7,43 d (2,0)
3'	147,1	-	-	146,0	-
4'	151,1	-	-	150,1	-
5'	115,3	6,92 d (8,9)	1'; 3'; 4'	116,3	6,92 d (8,5)
6'	120,8	7,43 m*	2'; 2	119,6	7,46 dd (8,5; 2,0)
1''	101,9	5,07 d (7,2)	7	100,3	5,09 d (7,3)
2''	75,1	3,48 – 3,52 m	n.o	73,4	3,20 t (9,3)
3''	78,4	3,55 – 3,57 m	2''	76,6	3,20 - 3,30 m
4''	71,6	3,40 – 3,44 m	n.o	69,8	3,20 m
5''	78,5	3,48 – 3,52 m	n.o	77,6	3,20 - 3,30 m
6''	62,7	3,93 dd (12,0; 2,1) e 3,73 dd (12,0; 5,7)	5''	60,9	3,40 m e 3,70 m

*sinal em sobreposição, posição central dada por HSQC; n.o.: não observado

5.8 GLICOSÍDEOS FENÓLICOS

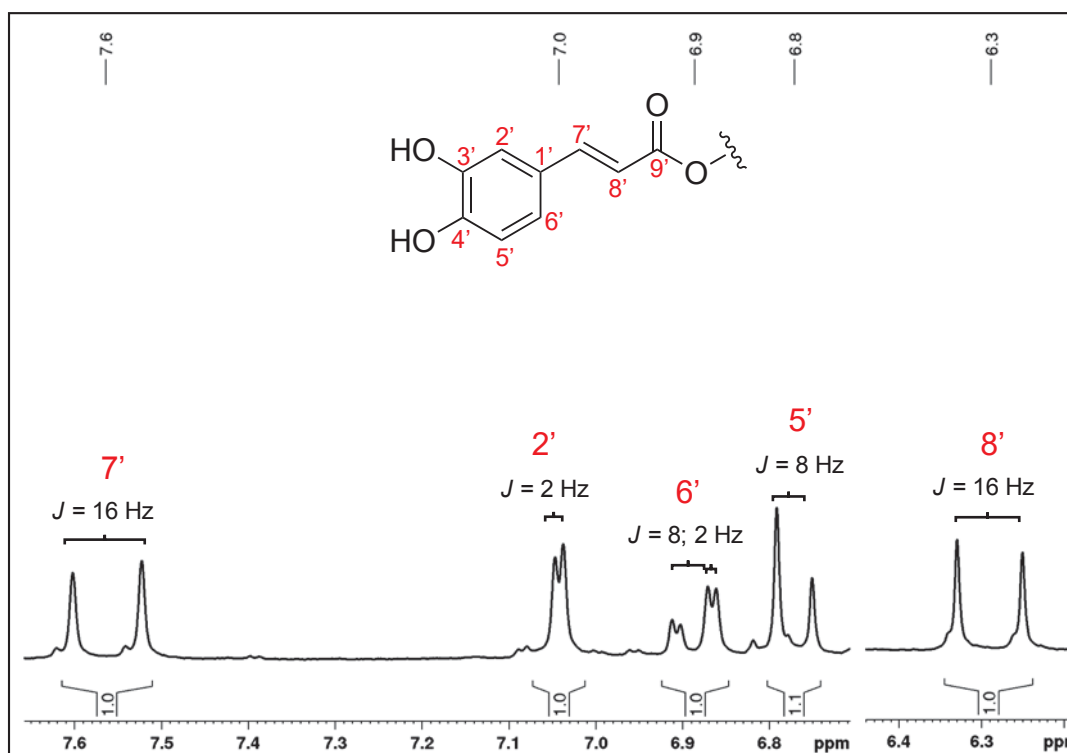
Substâncias contendo açúcares são chamadas genericamente de glicosídeos. São conhecidos centenas de glicosídeos, resultantes da ligação de açúcares com terpenoides, flavonoides, alcaloides, e outras substâncias. A família Gesneriaceae produz glicosídeos denominados de forma específica de glicosídeos cafeoilfeniletanoides, os quais são marcadores químicos da família (JENSEN, 1996). Essas substâncias apresentam uma unidade central de açúcar, geralmente a β-glucose, ligada a um grupo cafeoila e a um grupo 3,4-diidroxifeniletóxila. Outros

açúcares podem estar presentes, ligados a unidade central. Neste trabalho foram isolados sete glicosídeos conhecidos do tipo cafeoilfeniletanóides, a partir dos extratos mais polares de *S. mauroana* e *S. macrostachya*.

5.8.1 Grupo cafeoíla

O grupo cafeoíla presente em todos os glicosídeos fenólicos isolados, pode ser caracterizado por meio do RMN de ^1H baseando-se nos dupletos típicos de hidrogênios olefínicos em configuração *E* ($J = 16 \text{ Hz}$) nas regiões aproximadas de δ_{H} 7,6 (H-7') e 6,3 (H-8'), juntamente com os sinais dos hidrogênios aromáticos, com multiplicidades e constantes de acoplamento que indicam um anel do tipo 1,3,4-trissubstituído, sendo dois dupletos com deslocamentos em torno de δ_{H} 7,0 (H-2') e 6,8 (H-5'), e um duplo-duplete em torno de δ_{H} 6,9 (H-6') (FIGURA 198).

FIGURA 198 - ESTRUTURA E DESLOCAMENTOS QUÍMICOS DE RMN DE ^1H CARACTERÍSTICOS DO GRUPO CAFEOÍLA



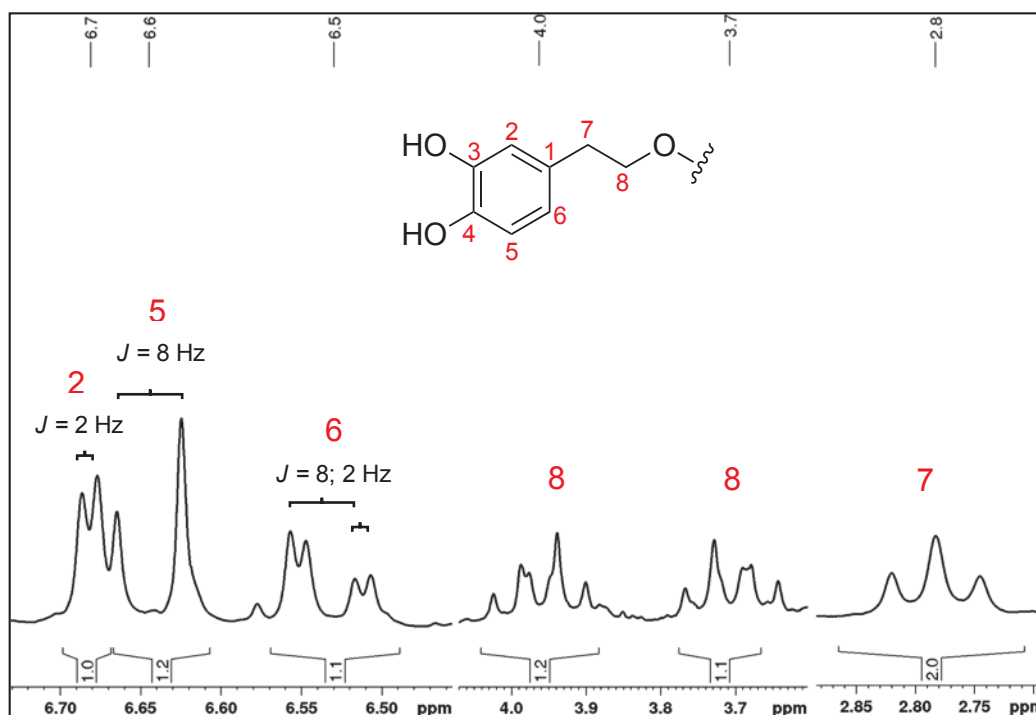
Por meio do espectro de RMN de ^{13}C ou experimento de correlação a longa distância (HMBC) é possível confirmar o grupo cafeoíla através da presença de dois

carbonos aromáticos oxigenados com deslocamentos em torno de δ_C 146-149 e uma carbonila de éster com deslocamento em torno de δ_C 169,0 (C-9').

5.8.2 Grupo 3,4-diidroxifeniletoxila

O grupo 3,4-diidroxifeniletoxila também pode ser caracterizado por meio do RMN de 1H , o qual assim como o grupo cafeoila apresenta sinais de hidrogênios aromáticos com constantes e multiplicidades que caracterizam um anel aromático 1,3,4-trissubstituído, com um duplo-duplete em torno de δ_H 6,5 (H-6) e dois dupletos em torno de δ_H 6,6 (H-5) e 6,7 (H-2). Adicionalmente, pode-se perceber sinais de hidrogênios metilênicos sendo um tripleto para dois hidrogênios em torno de δ_H 2,8 (H-7) e outros dois sinais mais desblindados, devido a estarem ligados a um carbono oxigenado, variando na região de δ_H 3,6-4,0 (H-8).

FIGURA 199 - ESTRUTURA E DESLOCAMENTOS QUÍMICOS DE RMN DE 1H CARACTERÍSTICOS DO GRUPO 3,4-DIIDROXIFENILETOXILA

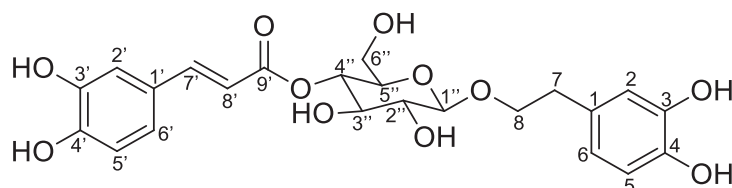


Através dos dados de RMN de ^{13}C e correlações no HMBC é possível confirmar o padrão de substituição do anel aromático, e notar a presença de dois

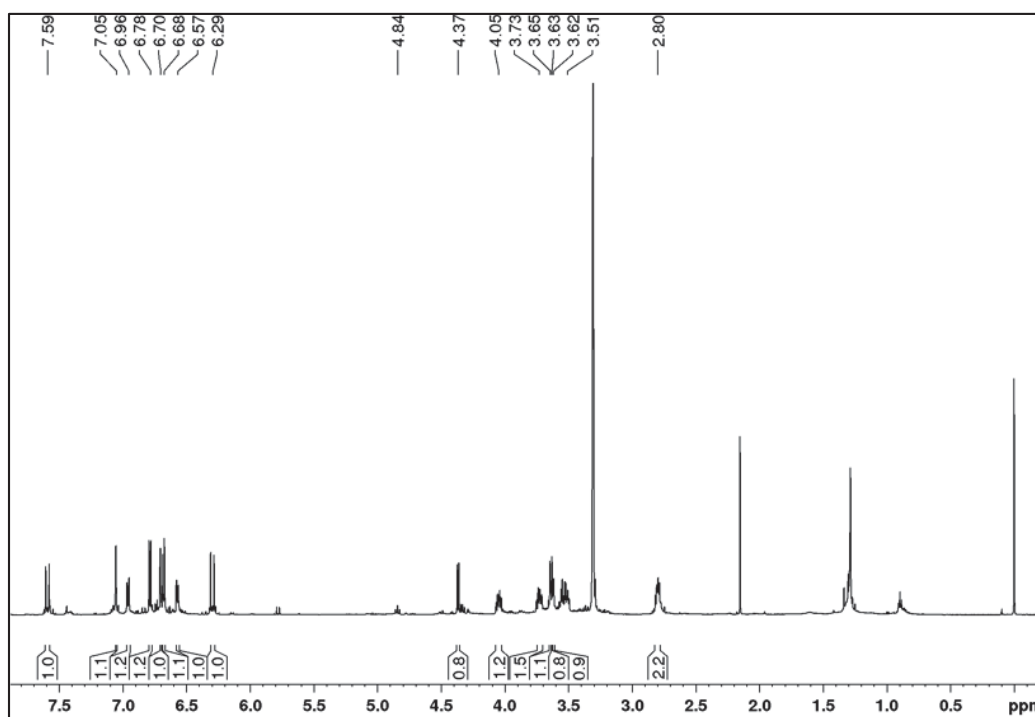
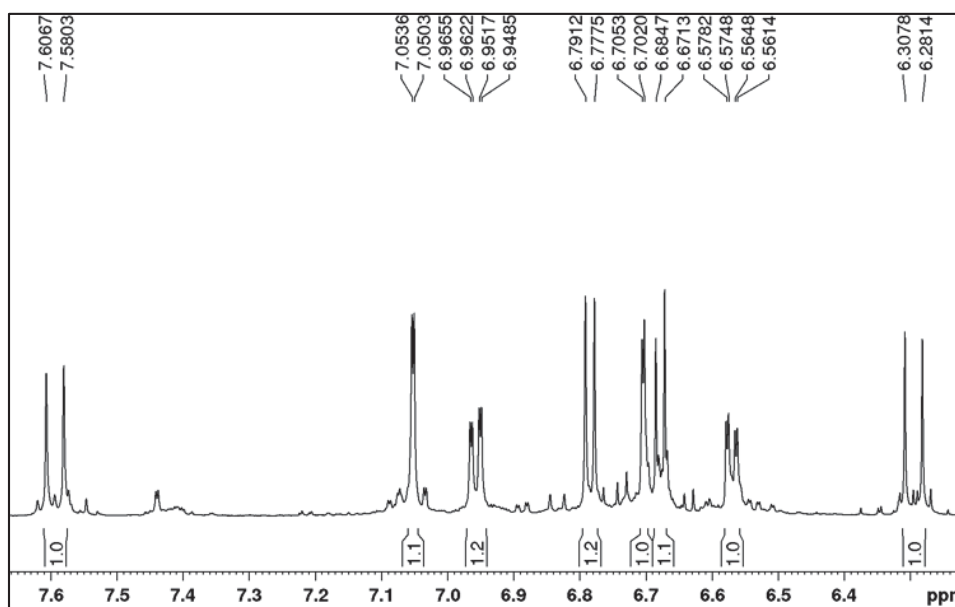
carbonos aromáticos oxigenados que variam em deslocamentos entre δ_C 144-146, além da cadeia alifática, cujos sinais surgem em torno de δ_C 36 (C-7) e 72 (C-8).

5.8.3 Identificação da substância **SN29**

FIGURA 200 - ESTRUTURA DA SUBSTÂNCIA **SN29**



O espectro de RMN de ^1H (FIGURA 201) adquirido para **SN29** (FIGURA 200) apresentou sinais que caracterizavam o grupo cafeoíla em: δ_H 7,60 d ($J = 15,9$ Hz, H-7'), δ_H 7,05 d ($J = 2,0$ Hz, H-2'), δ_H 6,96 dd ($J = 8,2; 2,0$ Hz, H-6'), δ_H 6,78 d ($J = 8,2$ Hz, H-5') e δ_H 6,29 d ($J = 15,9$ Hz, H-8'), e também sinais do grupo 3,4-diidroxifeniletoxila: δ_H 6,70 d ($J = 2,0$ Hz, H-2), δ_H 6,67 d ($J = 8,0$ Hz, H-5), δ_H 6,57 dd ($J = 8,0; 2,0$ Hz, H-6), δ_H 4,05 m (H-8), δ_H 3,73 m (H-8) e δ_H 2,80 m (H-7). Além desses, foi observado um tripleto em δ_H 4,84 ($J = 9,5$ Hz, H-4''), um duplete em δ_H 4,37 ($J = 7,8$ Hz, H-1'') e vários multipletos na região entre δ_H 4,4-3,5 característicos de hidrogênios oximetínicos e oximetilênicos, sugerindo uma unidade de açúcar.

FIGURA 201 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE **SN29** ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 600 MHz)FIGURA 202 - AMPLIAÇÃO DA REGIÃO ENTRE 7,6 – 6,3 ppm NO ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE **SN29**

Para comprovar a unidade de açúcar, notou-se no mapa de correlação a ligação direta ^1H - ^{13}C (FIGURA 204) que o hidrogênio em δ_{H} 4,37 d ($J = 7,8$ Hz, H-1'') estava ligado ao carbono em δ_{C} 104,6. Esses dados são típicos de um hidrogênio anomérico da β -glucose. A configuração da glucose em alfa ou beta pode ser

determinada pela constante de acoplamento do hidrogênio anomérico. Na β -glucose todos os grupos hidroxila estão dispostos nas posições equatoriais e, como consequência, os hidrogênios estão nas posições axiais. Por outro lado, na α -glucose o hidrogênio anomérico está em posição equatorial (FIGURA 203). Para a glucose, de acordo com a Curva de Karplus, os ângulos diedros e acoplamentos entre hidrogênios vicinais ficam limitados a $^3J_{axial-axial}$ com ângulo diedro de 180° , no qual é esperado constantes entre 10 – 7 Hz; $^3J_{axial-equatorial}$ e $^3J_{equatorial-equatorial}$ apresentam ângulo diedro de 60° com constante esperada entre 2 – 5 Hz. Portanto, o surgimento no espectro de RMN de 1H de um duplete na região de δ_H 4,3 – 5,0 com uma constante entre 10 – 7 Hz, indica que o hidrogênio anomérico está em axial, o que caracteriza a β -glucose. Por outro lado, se for observado um duplete com constante entre 2 – 5 Hz, o hidrogênio anomérico está em equatorial caracterizando uma α -glucose (JACOBSEN, 2007).

FIGURA 203 - ESTRUTURAS DA α -GLUCOSE E β -GLUCOSE

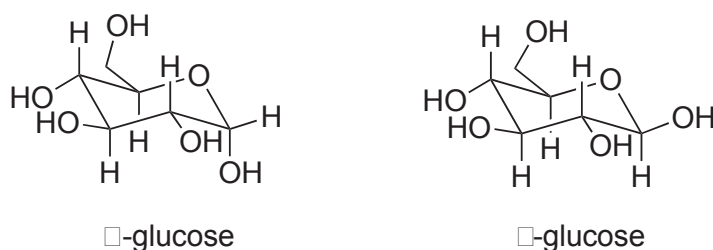
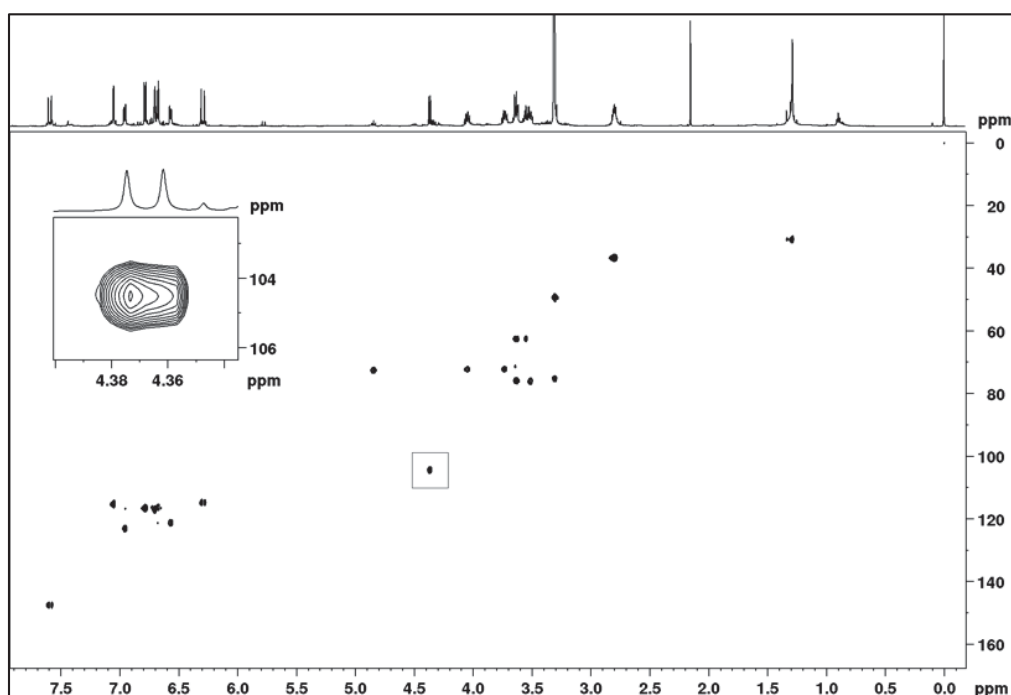


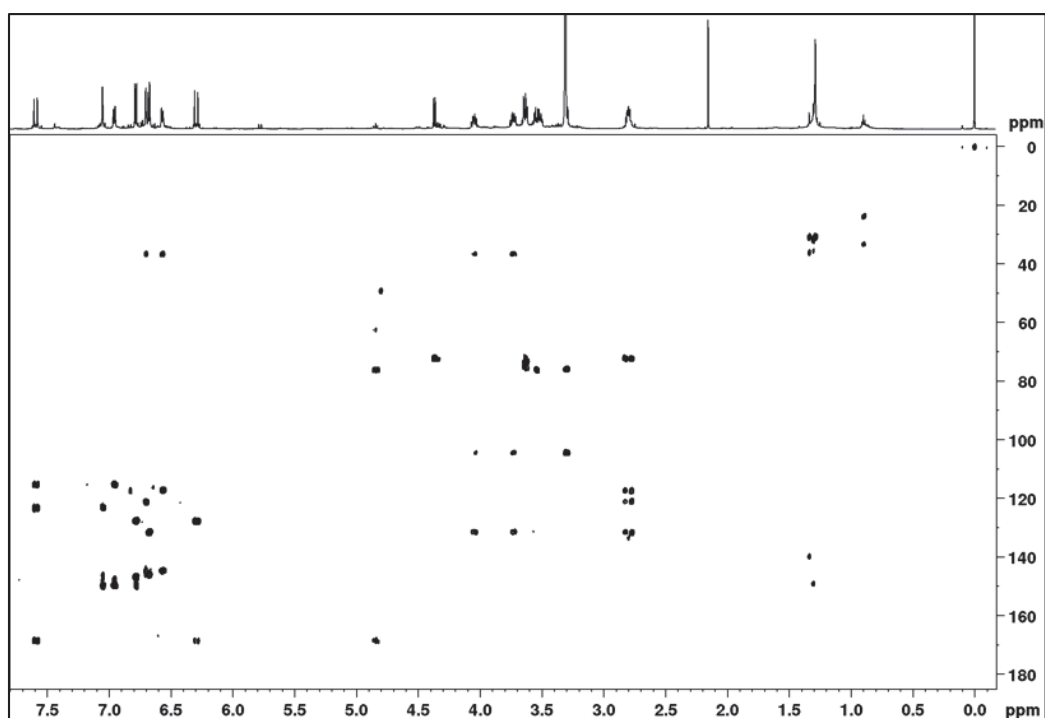
FIGURA 204 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LIGAÇÃO DIRETA 1H - ^{13}C DE **SN29** (CH_3OH-d_4 , 600 MHz)



No mapa de correlação a longa distância (FIGURA 205) notou-se que o hidrogênio em δ_H 7,60 (H-7') apresentou correlação com uma carbonila em δ_C 168,7 (C-9') característica de carbonila de éster, e com dois carbonos do anel aromático em δ_C 115,4 (C-2') e δ_C 123,3 (C-6'). H-2' por sua vez apresentou correlação com um carbono aromático oxigenado em δ_C 149,8 (C-4'); por outro lado H-5' correlacionou-se com outro carbono aromático oxigenado em δ_C 146,8 (C-3'). Com isso foi possível confirmar a identificação do grupo cafeoíla. A localização desse grupo na unidade de β -glucose se deu devido à correlação do hidrogênio da glucose em δ_H 4,84 (H-4'') com a carbonila do grupo cafeoíla (δ_C 168,7 (C-9')).

Ainda no HMBC observou-se correlações que evidenciaram o grupo 3,4-diidroxifeniletoxila, como a correlação do hidrogênio do anel aromático em δ_H 6,70 (H-2) com um carbono oxigenado de anel aromático em δ_C 144,8 (C-4), e do hidrogênio em δ_H 6,67 (H-5) com outro carbono oxigenado de anel aromático em δ_C 146,2 (C-3). Além dessas correlações, também foi notado que H-7 correlaciona com o carbono em δ_C 72,4 (C-8). A correlação de H-8 com o carbono anomérico da β -glucose δ_C 104,6 (C-1'') determinou a posição desse grupo.

FIGURA 205 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LONGA DISTÂNCIA 1H - ^{13}C DE **SN29** (CH_3OH - d_4 , 600 MHz)



Reunindo todos os dados obtidos e comparando com os encontrados na literatura (DAMTOFT, JENSEN 1994), foi possível identificar a substância **SN29** como sendo o calceolariosídeo A, já isolado anteriormente de *S. canescens* (VERDAN et al., 2017).

FIGURA 206 - ESTRUTURA E PRINCIPAIS CORRELAÇÕES NO HMBC DE **SN29**

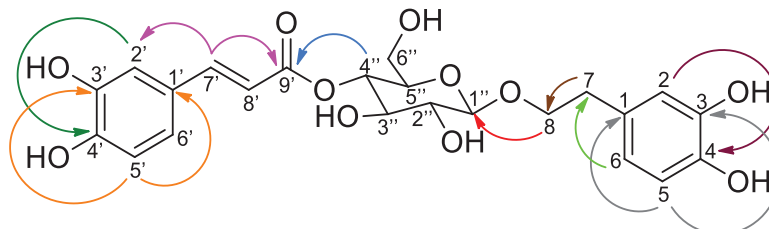


TABELA 46 - DADOS DE RMN DE **SN29** (CH₃OH-*d*₄, 600 MHz) E COMPARAÇÃO COM OS DADOS DA LITERATURA PARA O CALCEOLARIOSÍDEO A (CH₃OH-*d*₄, DAMTOFT, JENSEN 1994)

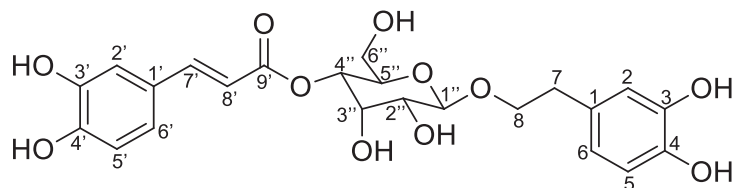
Posição	SN29			Calceolariosídeo A	
	δ_c	δ_H ; mult. (<i>J</i> em Hz)	HMBC	δ_c	δ_H ; mult. (<i>J</i> em Hz)
1	131,6	-	-	131,4	-
2	117,2	6,70 d (2,0)	4; 6; 7	117,1	6,70 d (2,0)
3	146,2	-	-	146,0	-
4	144,8	-	-	144,6	-
5	116,1	6,67 d (8,0)	1; 3; 4	116,3	6,69 d (8,0)
6	121,5	6,57 dd (8,0; 2,0)	2; 4; 7	121,3	6,56 dd (8,0; 2,0)
7	36,6	2,80 m*	1; 2; 6; 8	36,5	2,79 t (7,5)
8	72,4	3,71 – 3,74 m; 4,03 – 4,06 m	1; 1''; 7	72,1	3,71 m; 4,05 m
1'	127,7	-	-	127,6	-
2'	115,4	7,05 d (2,0)	4'; 6'; 7'	115,2	7,07 d (2,0)
3'	146,8	-	-	146,7	-
4'	149,6	-	-	149,6	-
5'	116,6	6,78 d (8,2)	1'; 3'	116,5	6,79 d (8,3)
6'	123,3	6,96 dd (8,2; 2,0)	2'; 4'; 7'	123,1	6,96 dd (8,3; 2,0)
7'	147,7	7,60 d (15,9)	2'; 6'; 9'	147,6	7,60 d (16,0)
8'	114,8	6,29 d (15,9)	1'; 9'	114,7	6,30 d (16,0)
9'	168,7	-	-	168,6	-
1''	104,6	4,37 d (7,8)	8; 5''	104,2	4,37 d (7,5)
2''	75,4	n.o	n.o	75,2	3,31 dd (9,5; 7,5)
3''	75,7	3,63 m*	2''; 4''	75,7	3,7 – 3,5
4''	72,7	4,84 t (9,5)	5''; 6''; 9'	72,4	4,86 t (9,0)
5''	76,0	3,48 – 3,52 m	n.o	76,0	3,7 – 3,5

6''	62,5	3,62 m*; 3,64 m*	1''; 4'';5''	62,4	3,7 – 3,5
-----	------	---------------------	--------------	------	-----------

*sinal em sobreposição, posição central dada por HSQC; n.o.: não observado

5.8.4 Identificação da substância **SN30**

FIGURA 207 - ESTRUTURA DA SUBSTÂNCIA **SN30**



A substância **SN30** (FIGURA 207) se mostrou bastante similar à substância anterior, com o seu espectro de RMN de ^1H (FIGURA 209) mostrando sinais de hidrogênios aromáticos e olefínicos compatíveis com os discutidos para o grupo cafeoíla e 3,4-diidroxifeniletóxila. Também foram observados sinais de hidrogênios oximetínicos e oximetilênicos característicos de açúcares, e esses sinais foram os que diferenciaram da substância anterior. Notou-se um duplete em δ_{H} 4,71 (H-1'') com constante de acoplamento de 8,0 Hz indicando uma relação axial-axial, um tripleto em δ_{H} 4,18 (H-3'') com constante de acoplamento de 3,0 Hz indicando uma relação equatorial-axial e um duplo-duplete em δ_{H} 4,69, com ambas as constantes ($J = 8,0; 3,0$ Hz, H-4''). As constantes de acoplamentos são compatíveis com a β -allopiranose, na qual a hidroxila em C-3'' está em posição axial (FIGURA 208).

FIGURA 208 - ESTRUTURA E CONSTANTES DE ACOPLAMENTO DA β -ALLOPIRANOSE

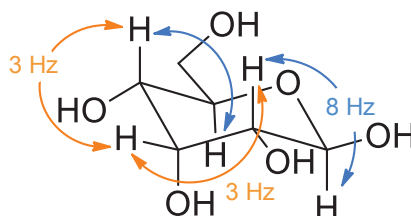
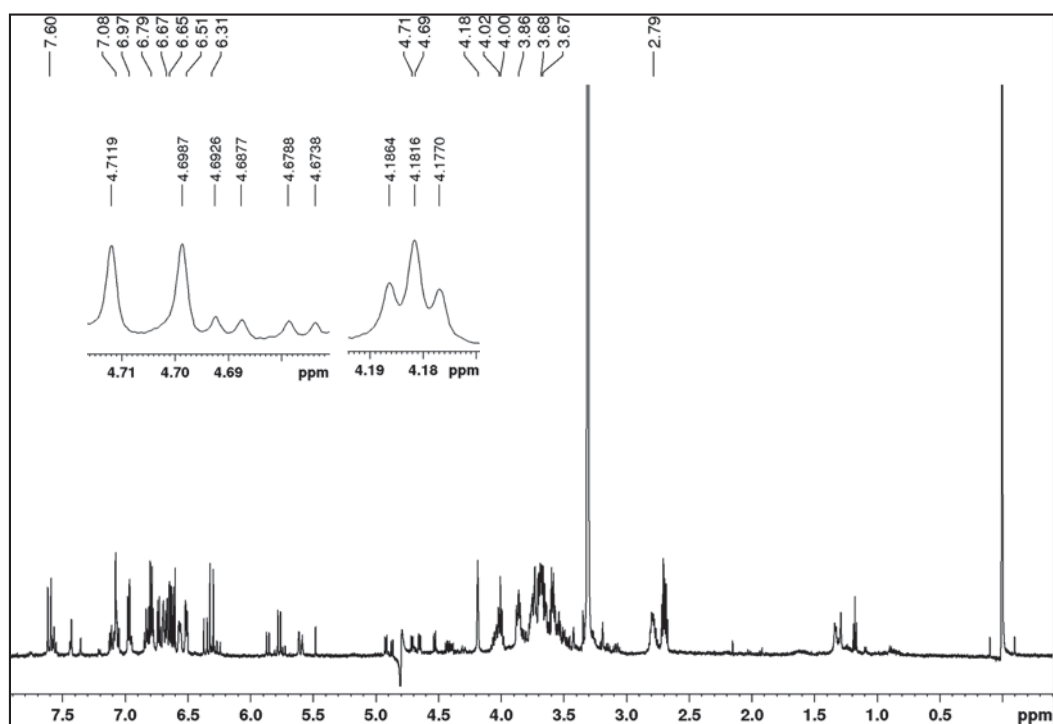


FIGURA 209 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE **SN30** ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 600 MHz)

O mapa de correlação a ligação direta ^1H - ^{13}C (FIGURA 210) mostrou que o hidrogênio em δ_{H} 4,70 (H-1'') estava ligado ao carbono em δ_{C} 102,3, e no HMBC (FIGURA 211) esse hidrogênio mostrava correlação com o carbono δ_{C} 71,8 (C-8) do grupo 3,4-diidroxifeniletóxila, indicando a posição desse grupo.

FIGURA 210 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LIGAÇÃO DIRETA ^1H - ^{13}C DE **SN30** ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 600 MHz)

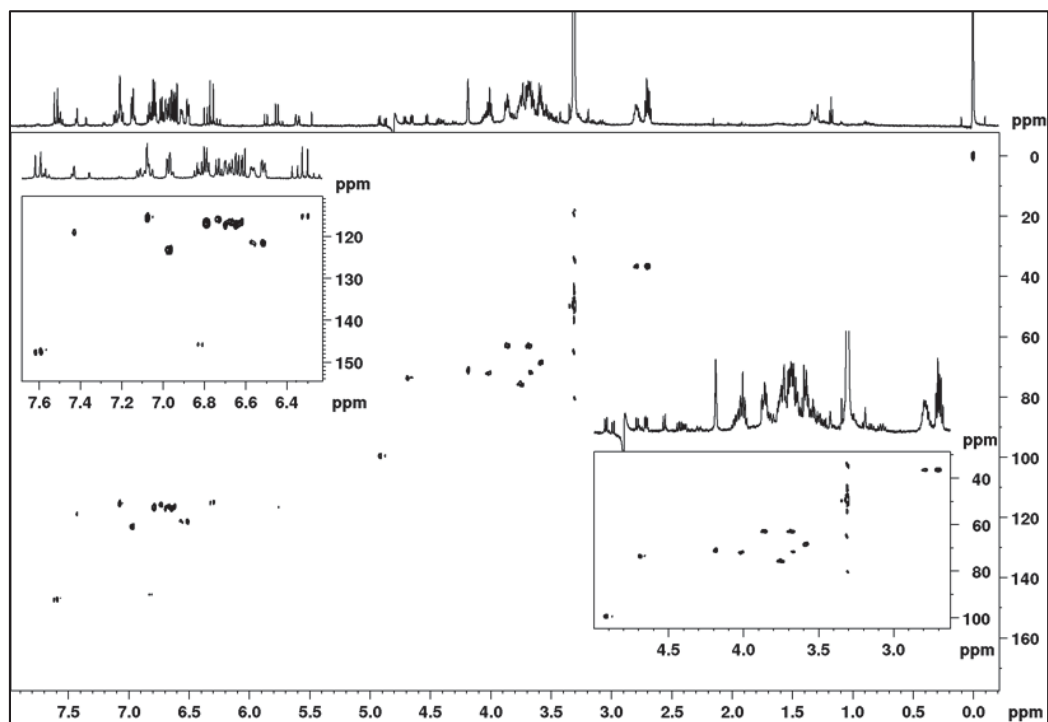
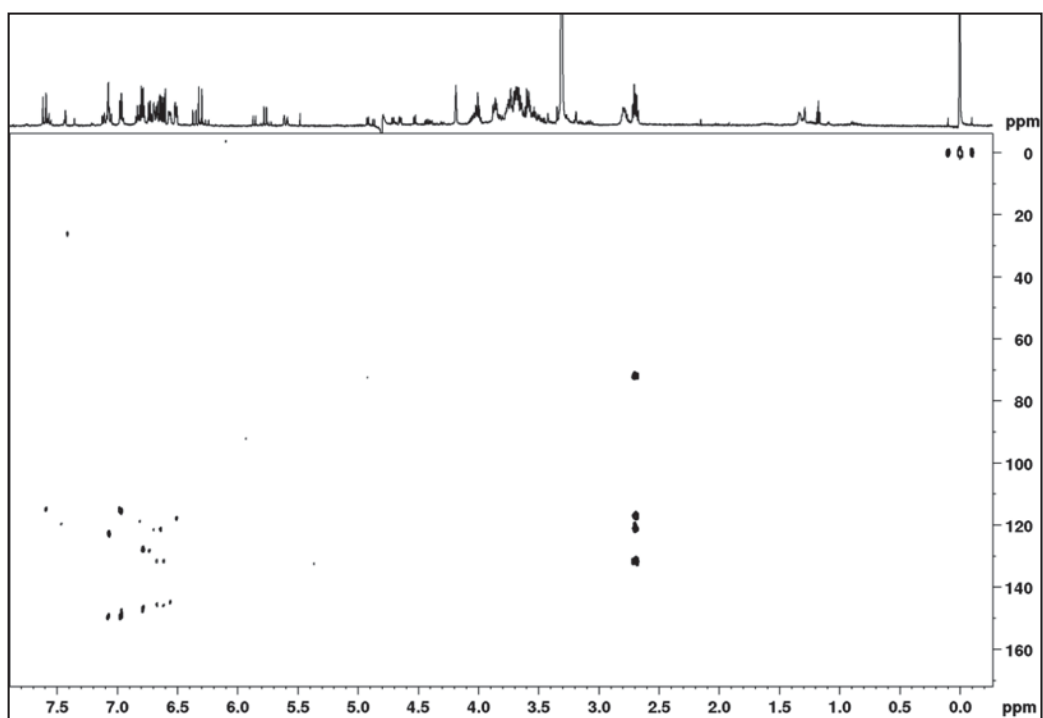


FIGURA 211 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LONGA DISTÂNCIA ^1H - ^{13}C DE **SN30** ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 600 MHz)



Os dados observados (TABELA 47) e comparados com a literatura permitiram a identificação de **SN30** como sendo 3,4-diidroxifeniletil-4-O-cafeoil- β -D-allopiranosídeo chamado aqui de *allo*-calceolariosídeo A. Essa substância foi obtida como o componente majoritário em mistura com **SN29**, e relatada pela primeira vez no gênero *Sinningia* (WADA et al., 1995).

FIGURA 212 - ESTRUTURA E PRINCIPAIS CORRELAÇÕES NO HMBC DE **SN30**

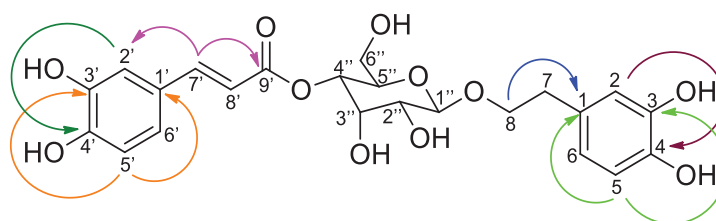


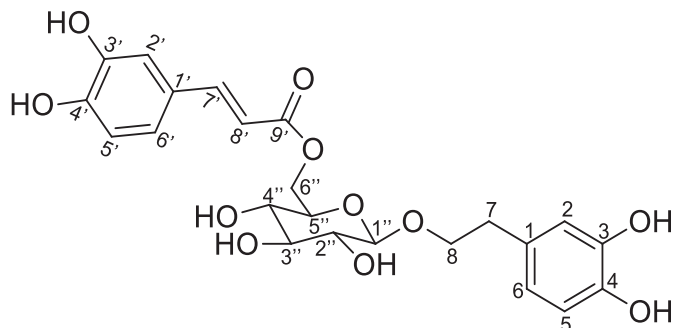
TABELA 47 - DADOS DE RMN DE DE **SN30** (CH₃OH-*d*₄, 600 MHz) E COMPARAÇÃO COM OS DADOS DA LITERATURA PARA O *allo*-CALCEOLARIOSÍDEO A (CH₃OH-*d*₄, WADA et al., 1995)

Posição	SN30			<i>allo</i> -Calceolariosídeo A	
	δ _c	δ _H ; mult. (<i>J</i> em Hz)	HMBC	δ _c	δ _H ; mult. (<i>J</i> em Hz)
1	131,6	-	-	131,6	-
2	117,3	6,65 d (2,0)	4; 6; 7	116,6	6,69 d (2,0)
3	145,8	-	-	146,1	-
4	145,1	-	-	144,7	-
5	116,5	6,63 d (8,0)	1; 3	117,1	6,66 d (8,0)
6	121,6	6,53 dd (8,0; 2,0)	4; 5; 7	121,3	6,56 dd (8,0; 2,0)
7	36,8	2,79 m*	1; 2; 6; 8	36,7	2,78 m
8	71,8	3,67 m*; 4,01 m*		72,2	4,01 m
1'	127,8	-	-	127,8	-
2'	115,3	7,03 d (2,0)	4'; 6'; 7'	114,8	7,04 d (2,0)
3'	147,1	-	-	146,9	-
4'	149,5	-	-	149,7	-
5'	116,6	6,77 d (8,2)	1'; 3'	116,3	6,77 d (8,0)
6'	123,3	6,88 dd (8,2; 2,0)	2'; 4'; 7'	123,1	6,95 dd (8,0; 2,0)
7'	147,5	7,56 d (15,8)	2'; 6'; 9'	147,6	7,60 d (16,0)
8'	115,2	6,29 d (15,8)	1'; 9'	115,2	6,30 d (16,0)
9'	168,1	-	-	168,1	-
1''	102,3	4,71 d (8,0)	8	100,2	4,73 d (8,0)
2''	72,4	4,01 m*	n.o	72,0	3,39 dd (8,0; 3,0)
3''	71,1	4,18 t (3,0)	n.o	70,7	4,28 t (3,0)
4''	73,6	4,69 dd (8,0; 3,0)	n.o	73,4	4,80 dd (11,0; 3,0)
5''	68,7	3,58 m*	n.o	70,5	3,59 dt (11,0; 6,0)
6''	63,0	3,68 m*; 3,86 m*	n.o	62,5	3,71 d (6,0)

*sinal em sobreposição, posição central dada por HSQC; n.o.: não observado

5.8.5 Identificação da substância **SN31**

FIGURA 213 - ESTRUTURA DA SUBSTÂNCIA **SN31**



O espectro de RMN de ^1H (FIGURA 214) de **SN31** (FIGURA 213) apresentou os típicos sinais dos glicosídeos cafeoilfeniletanoides, ou seja, um grupo cafeoila, um grupo 3,4-diidroxifeniletóxila e sinais de hidrogênios característicos de açúcares.

FIGURA 214 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE **SN31** ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 400 MHz)

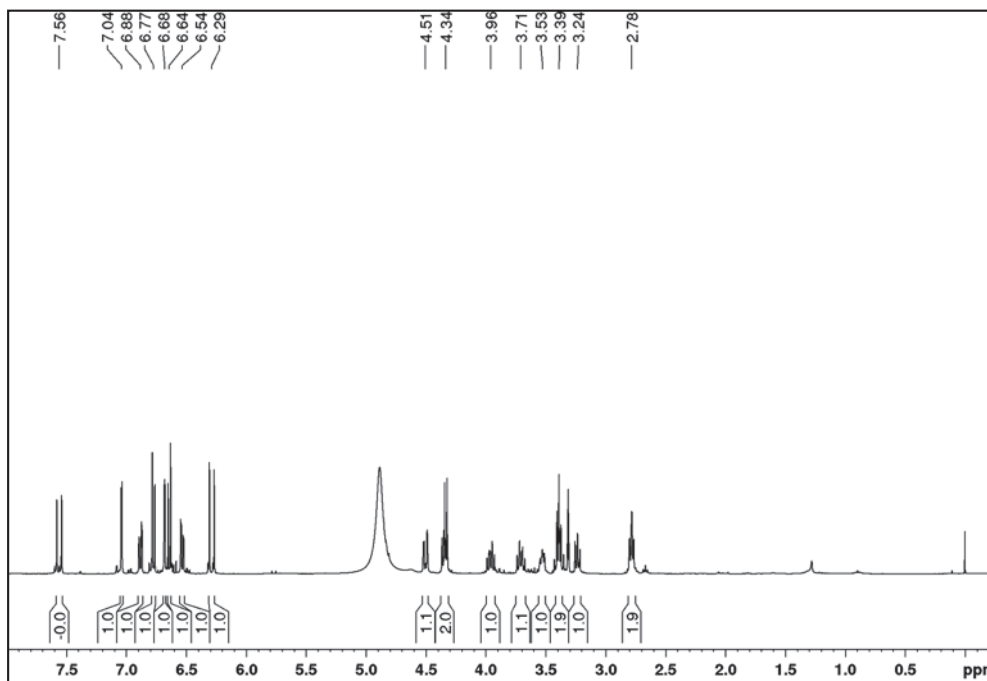


FIGURA 215 - AMPLIAÇÃO DOS SINAIS DE HIDROGÊNIOS AROMÁTICOS E OLEFÍNICOS NO ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE **SN31**

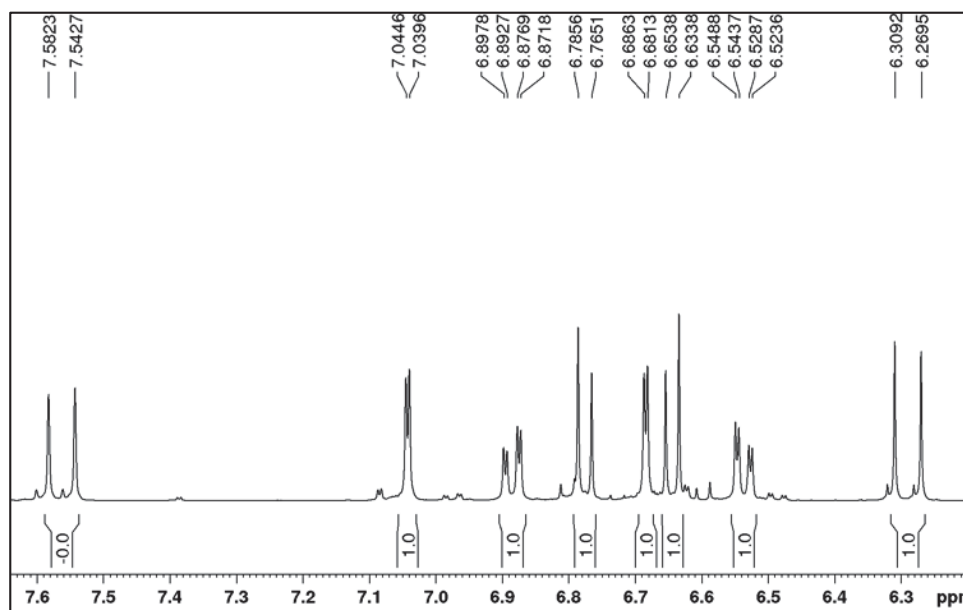
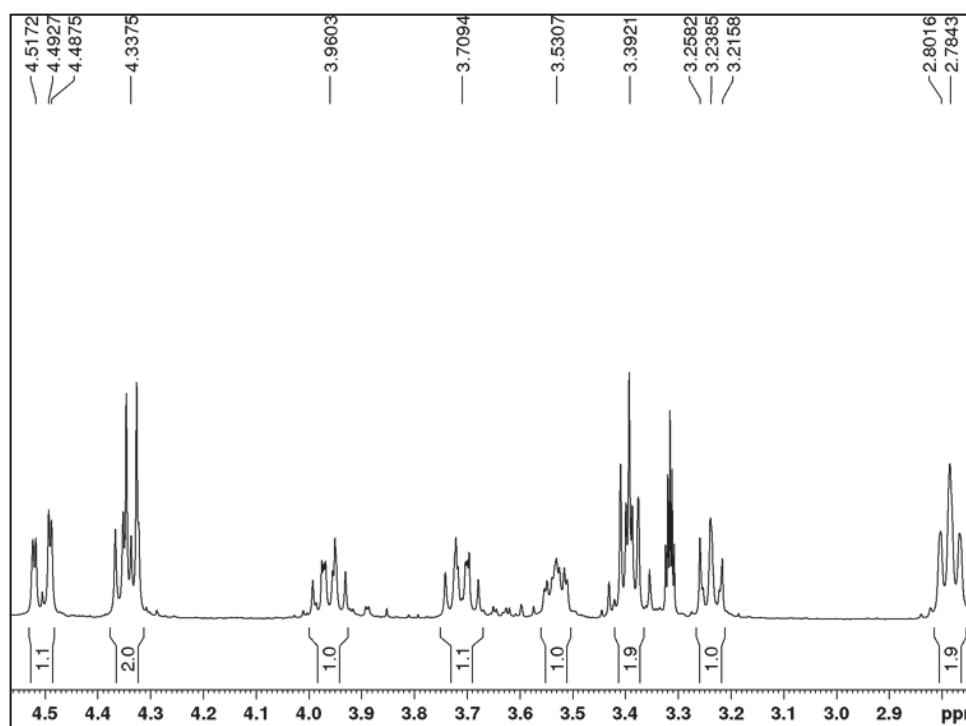
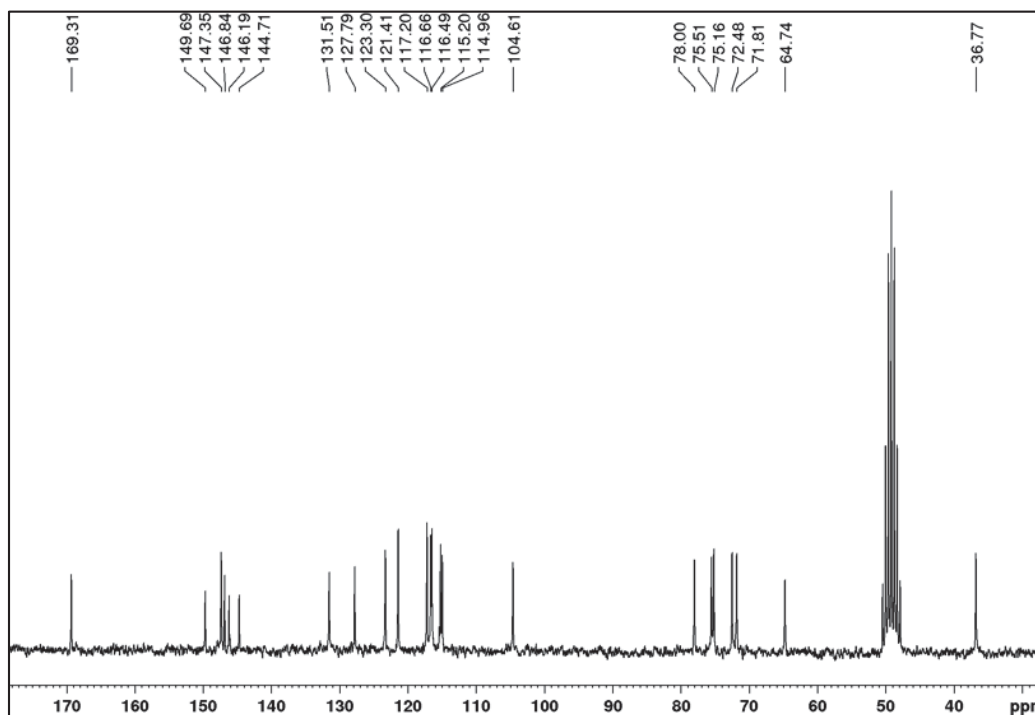


FIGURA 216 - AMPLIAÇÃO SINAIS NA REGIÃO DE 4,5 E 2,7 ppm DO ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE **SN31**



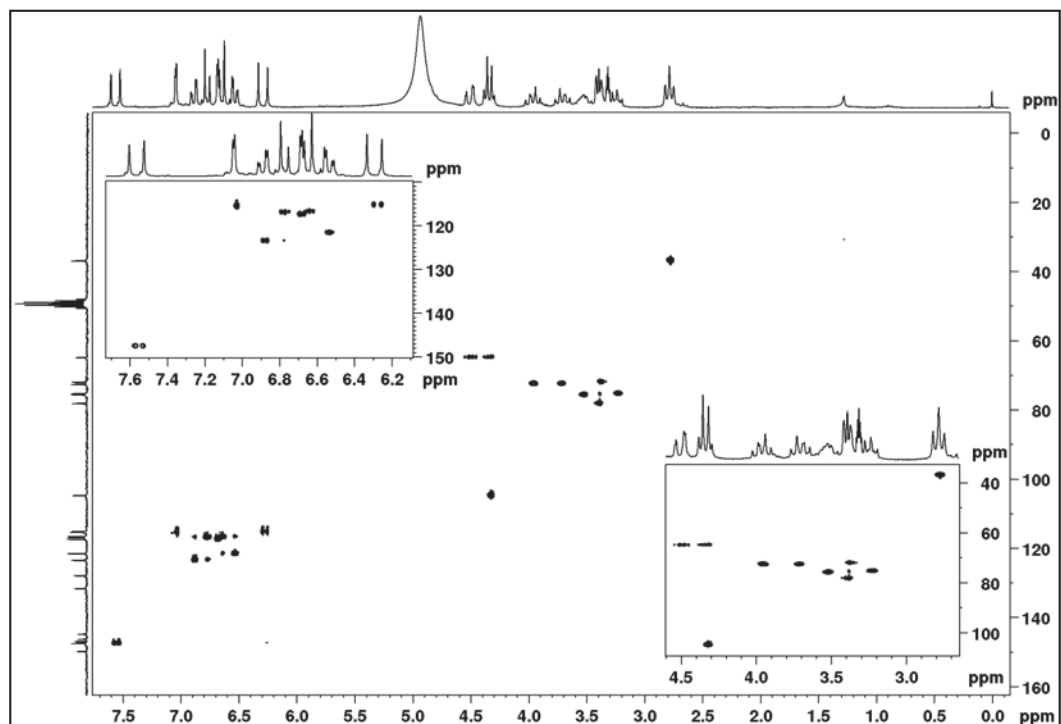
No espectro de RMN de ^{13}C de **SN31** (FIGURA 217) foram observados vinte e três sinais, sendo um em δ_{C} 169,3 (C-9') característico de carbonila de éster, um em δ_{C} 36,7 (C-7) característico de carbono metilênico e outros aromáticos e oxigenados.

FIGURA 217 - ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ DE **SN31** ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 50 MHz)



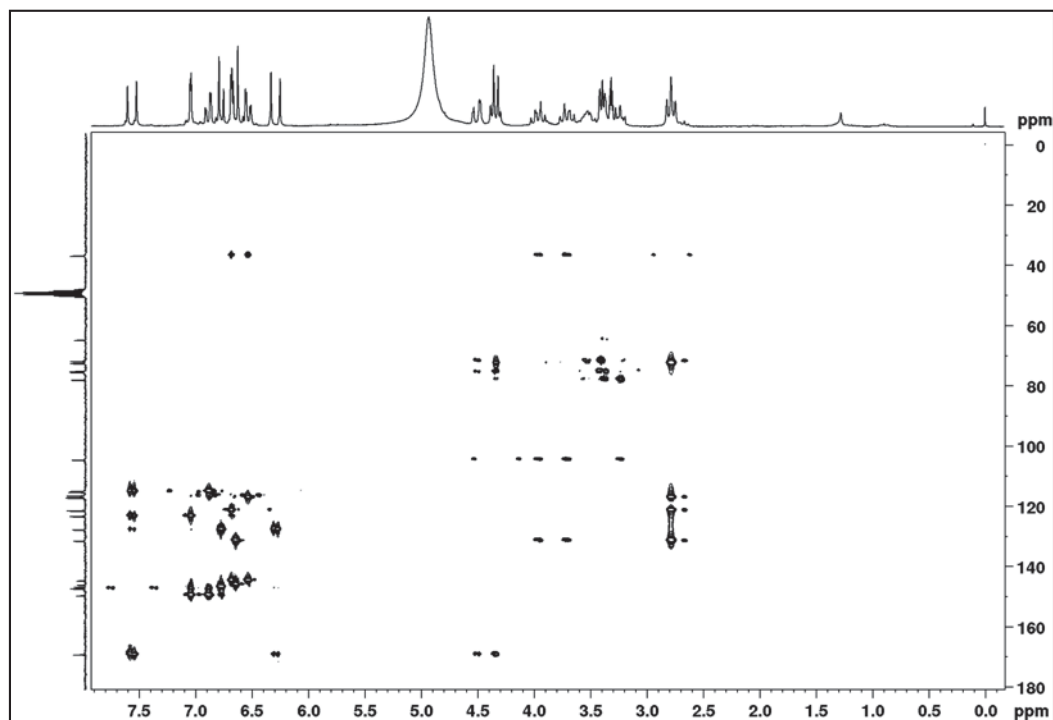
No mapa de correlação a ligação direta ^1H - ^{13}C (FIGURA 218) correlacionou-se os hidrogênios com seus respectivos carbonos, sendo possível identificar o hidrogênio anomérico em δ_{H} 4,33 d ($J = 7,8$ Hz, H-1''), ligado ao carbono em δ_{C} 104,5 o qual é característico da β -glucose, indicando a presença dessa unidade de açúcar. Porém notou-se que os hidrogênios oximetilênicos H-6'' (δ_{H} 4,33 dd (12,0; 5,5) e δ_{H} 4,50 dd (12,0; 2,0)) estavam mais desprotegidos do que o usual para a β -glucose (δ_{H} 3,7 e δ_{H} 3,9) sugerindo a esterificação da hidroxila em C-6''.

FIGURA 218 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LIGAÇÃO DIRETA ^1H - ^{13}C DE **SN31** ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 400 MHz)



A posição do grupo cafeoíla foi confirmada pelas correlações observadas no mapa de correlação à longa distância (FIGURA 219), no qual o hidrogênio oximetilênico da β -glucose em δ_{H} 4,33 dd ($J = 12,0; 5,5$ Hz, H-6'') apresentou correlação com a carbonila em δ_{C} 169,3 (C-9'). Bem como a posição do grupo 3,4-diidroxifeniletoxila foi confirmada por meio da correlação do hidrogênio anomérico H-1'' com o carbono em δ_{C} 72,4 (C-8).

FIGURA 219 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LONGA DISTÂNCIA ^1H - ^{13}C DE **SN31** ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 400 MHz)



A análise comparativa entre os dados obtidos e os encontrados na literatura permitiu a identificação da substância como calceolariosídeo B (DAMTOFT, JENSEN 1994).

FIGURA 220 - ESTRUTURA E PRINCIPAIS CORRELAÇÕES NO HMBC DE **SN31**

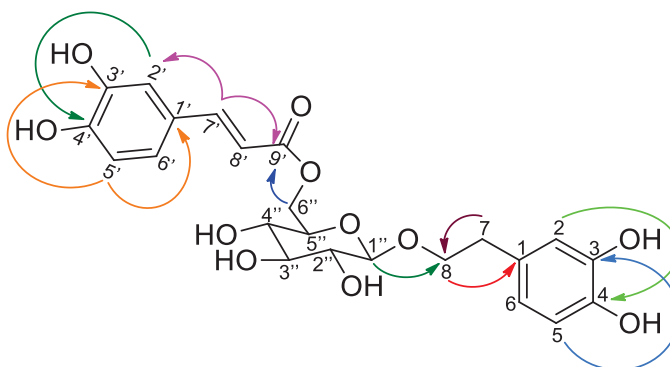


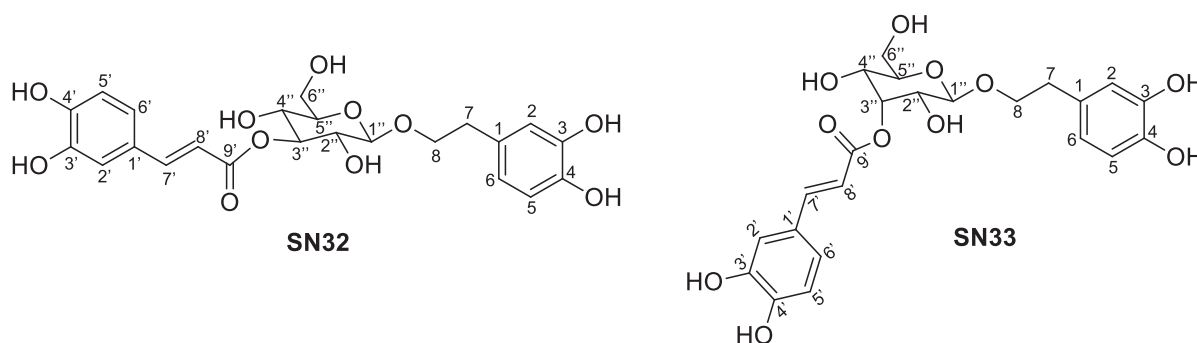
TABELA 48 - DADOS DE RMN DE **SN31** (CH₃OH-*d*₄, 400 MHz) E COMPARAÇÃO COM OS DADOS DA LITERATURA PARA O CALCEOLARIOSÍDEO B (CH₃OH-*d*₄, DAMTOFT, JENSEN 1994)

Posição	SN31			Calceolariosídeo B	
	δ _c	δ _H ; mult. (<i>J</i> em Hz)	HMBC	δ _c	δ _H ; mult. (<i>J</i> em Hz)
1	131,6	-	-	131,3	-
2	117,2	6,68 d (2,0)	4; 6; 7	117,1	6,67 d (2,0)
3	146,2	-	-	146,0	-
4	144,6	-	-	144,5	-
5	116,7	6,63 d (8,0)	1; 3	116,3	6,63 d (8,0)
6	121,4	6,53 dd (8,0; 2,0)	4; 5; 7	121,3	6,53 dd (8,0; 2,0)
7	36,7	2,78 t (7,5)	1; 2; 6; 8	36,6	2,79 t (7,5)
8	72,4	3,67 – 3,74 m; 3,92 – 3,99 m		72,3	3,70 m; 3,96 m
1'	127,7	-	-	127,6	-
2'	115,1	7,03 d (2,0)	4'; 6'; 7'	115,1	7,04 d (2,0)
3'	147,2	-	-	147,2	-
4'	149,5	-	-	149,5	-
5'	116,6	6,77 d (8,2)	1'; 3'	116,5	6,77 d (8,5)
6'	123,2	6,88 dd (8,2; 2,0)	2'; 4'; 7'	123,2	6,89 dd (8,5; 2,0)
7'	147,3	7,56 d (15,8)	2'; 6'; 9'	146,6	7,56 d (16,0)
8'	115,0	6,29 d (15,8)	1'; 9'	114,8	6,29 d (16,0)
9'	169,3	-	-	169,2	-
1''	104,5	4,33 d (7,8)	8	104,4	4,33 d (7,5)
2''	75,2	3,23 t (8,5)	n.o	75,0	3,22 t (8,5)
3''	78,1	3,37 m*	n.o	77,8	3,38
4''	71,8	3,35 m*		71,6	3,38
5''	75,5	3,53 m*		75,3	3,52 m
6''	64,6	4,33 dd (12,0;5,5); 4,50 dd (12,0; 2,0)	9'	64,6	4,33 dd (12,0; 5,5); 4,50 dd (12,0; 2,0)

*sinal em sobreposição, posição central dada por HSQC; n.o.: não observado

5.8.6 Identificação das substâncias **SN32** e **SN33**

FIGURA 221 - ESTRUTURA DAS SUBSTÂNCIAS **SN32** E **SN33**



As substâncias **SN32** e **SN33** (FIGURA 221) foram identificadas em mistura, sendo **SN33** a majoritária. O espectro de RMN de ^1H (FIGURA 222) revelou tratar-se de uma mistura de dois glicosídeos fenólicos.

FIGURA 222 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE **SN32** + **SN33** ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 600 MHz)

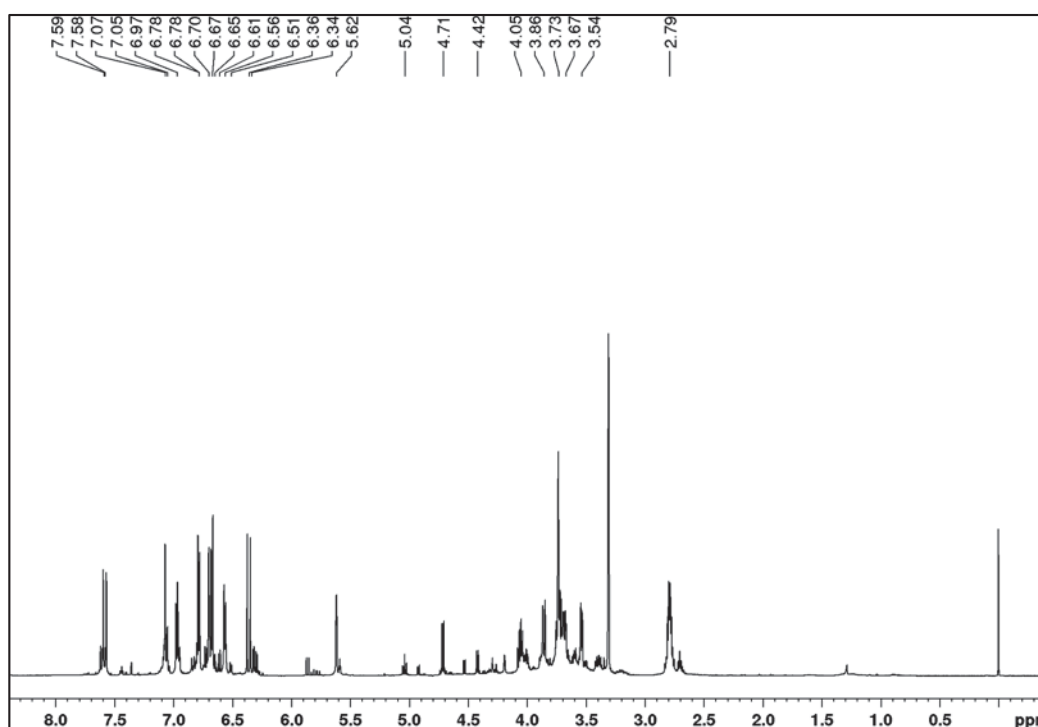
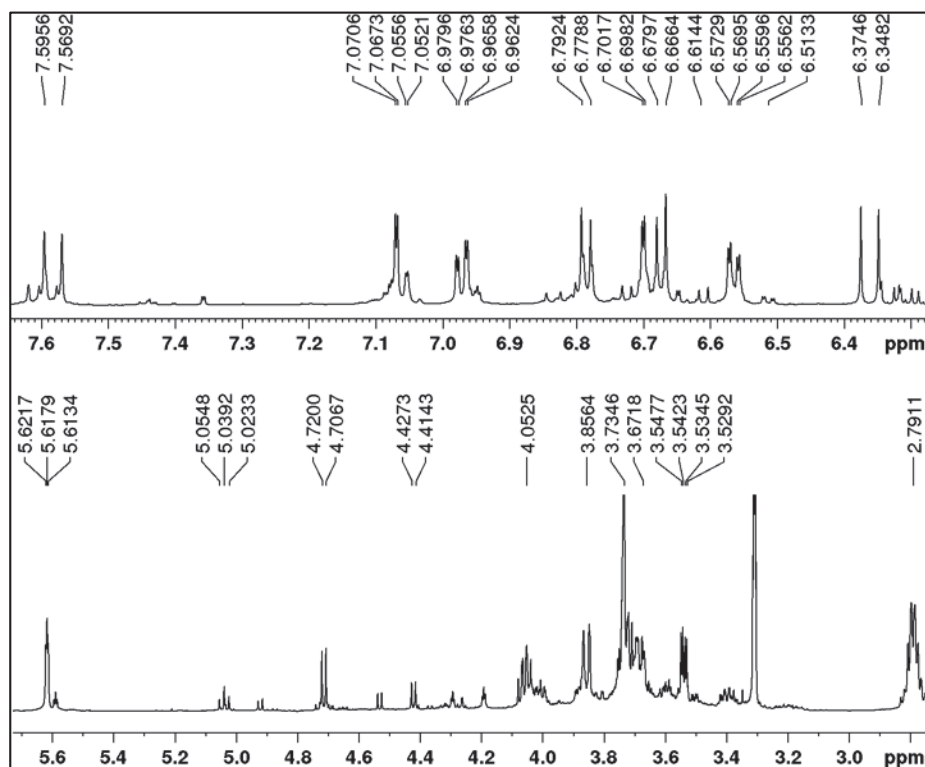


FIGURA 223 - AMPLIAÇÃO DOS SINAIS DO ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE **SN32** + **SN33**

Para a substância minoritária **SN32**, notou-se nos mapas de correlação HSQC (FIGURA 224) e HMBC (FIGURA 225) que o tripleto em δ_{H} 5,04 ($J = 9,4$ Hz, H-3'') estava ligado ao carbono δ_{C} 79,1, e correlacionava-se com os carbonos δ_{C} 69,7 (C-4''), δ_{C} 73,4 (C-2'') e δ_{C} 169,1 (C-9'), levando a localização do grupo cafeoila em C-3''. O grupo 3,4-diidroxifeniletíla foi determinado pela correlação do hidrogênio anomérico da β -glucose em δ_{H} 4,42 d ($J = 8,0$ Hz, H-1''), ligado ao carbono em δ_{C} 104,2, com o carbono em δ_{C} 72,3 (C-8). Através desses e demais dados, juntamente com a comparação com a literatura, **SN32** foi identificado como sendo o plantainosídeo A (DAMTOFT; JENSEN, 1994).

Por outro lado, a substância majoritária **SN33** foi identificada como contendo uma unidade de β -*allo*piranose (FIGURA 208) como em **SN30**, devido ao sinal de hidrogênio em δ_{H} 5,62 t (H-3'') apresentar contante de acoplamento de 2,6 Hz, além do sinal do hidrogênio anomérico estar bastante desprotegido, em δ_{H} 4,71 d ($J = 7,9$

Hz, H-1"). Com as correlações de H-3" e H-1" o grupo cafeoíla foi localizado em C-3" e o grupo 1,4-diidroxifeniletila em C-1". A busca na literatura levou a identificação de **SN33** como sendo o sanangosídeo (JENSEN, 1996), isolado anteriormente das partes aéreas de *Sinningia gerdiana* (AMORIM, 2017).

FIGURA 224 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LIGAÇÃO DIRETA ^1H - ^{13}C DE **SN32** + **SN33** ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 600 MHz)

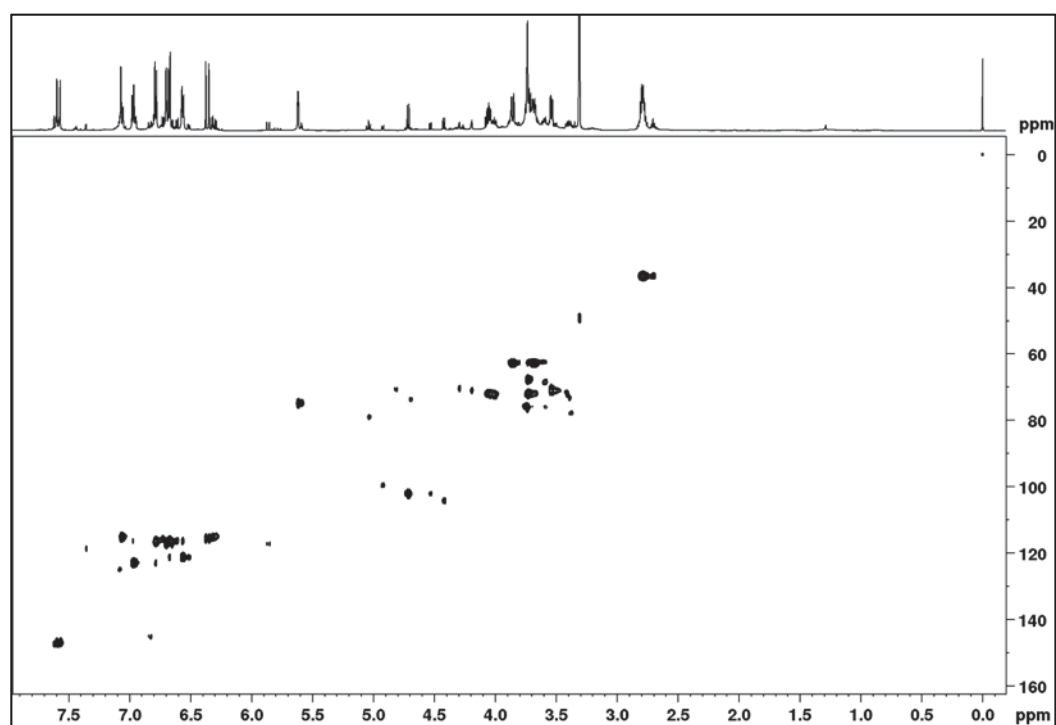


FIGURA 225 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LONGA DISTÂNCIA ^1H - ^{13}C DE **SN32** + **SN33** ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 600 MHz)

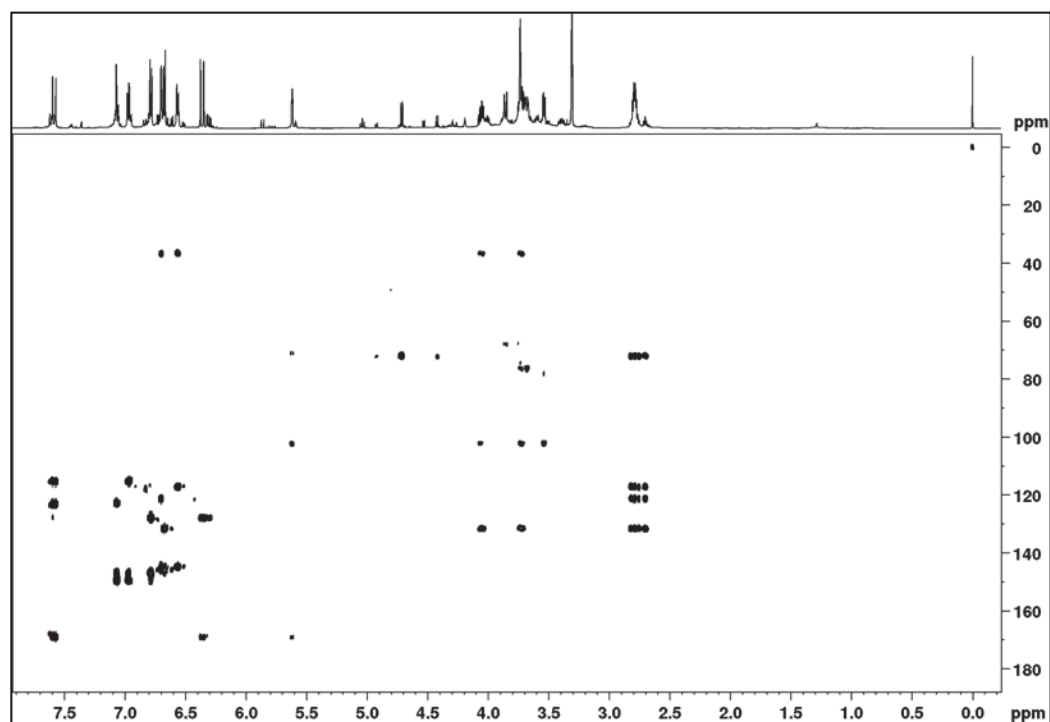


FIGURA 226 - ESTRUTURA E PRINCIPAIS CORRELAÇÕES NO HMBC DE **SN32**

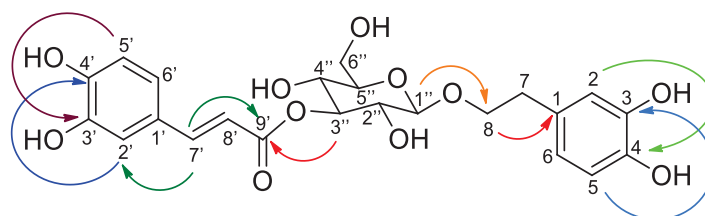


TABELA 49 - DADOS DE RMN DE **SN32** ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 600 MHz) E COMPARAÇÃO COM OS DADOS DA LITERATURA PARA O PLANTAINOSÍDEO A ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, DAMTOFT, JENSEN 1994)

Posição	SN32			Plantainosídeo A	
	δ_c	δ_H ; mult. (J em Hz)	HMBC	δ_c	δ_H ; mult. (J em Hz)
1	131,4	-	-	131,4	-
2	117,2	6,69 d (2,0)	4; 6; 7	117,1	6,69 d (2,0)
3	146,0	-	-	146,0	-
4	144,6	-	-	144,6	-
5	116,3	6,67 d (8,0)	1; 3	116,3	6,67 d (8,0)
6	121,2	6,56 dd (8,0; 2,0)	4; 5; 7	121,2	6,56 dd (8,0; 2,0)
7	36,9	2,78 m*	1; 2; 6; 8	36,5	2,78 t (7,5)
8	72,3	3,71 m*; 4,05 m*		72,2	3,73 m; 4,05 m

1'	127,7	-	-	127,8	-
2'	115,3	7,05 d (2,0)	4'; 6'; 7'	115,4	7,07 d (2,0)
3'	146,7	-	-	146,7	-
4'	149,5	-	-	149,4	-
5'	116,6	6,78 d (8,2)	1'; 3'	116,5	6,79 d (8,5)
6'	123,0	6,95 dd (8,2; 2,0)	2'; 4'; 7'	122,9	6,96 dd (8,5; 2,0)
7'	147,0	7,59 d (15,9)	2'; 6'; 9'	146,9	7,60 d (16,0)
8'	115,0	6,33 d (15,9)	1'; 9'	115,1	6,33 d (16,0)
9'	169,1	-	-	169,1	-
1''	104,2	4,42 d (8,0)	8	104,2	4,42 d (8,0)
2''	73,4	3,40 m*	n.o	73,4	3,41 m
3''	79,1	5,04 t (9,4)	9'; 2''; 4''	79,0	5,06 t (9,0)
4''	69,7	3,56 m*	n.o	69,8	3,55 t (9,0)
5''	77,6	3,40 m*	n.o	77,7	3,41 m
6''	64,6	3,67 m*; 3,85 m*	n.o	62,4	3,89 dd (8,0; 2,0); 3,73 m

*sinal em sobreposição, posição central dada por HSQC; n.o.: não observado

FIGURA 227 - ESTRUTURA E PRINCIPAIS CORRELAÇÕES NO HMBC DE **SN33**

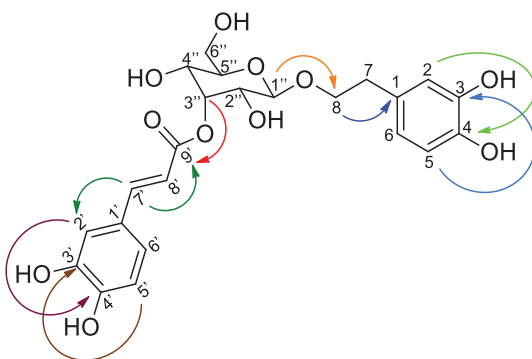


TABELA 50 - DADOS DE RMN DE **SN33** (CH₃OH-*d*₄, 600 MHz) E COMPARAÇÃO COM OS DADOS DA LITERATURA PARA O SANANGOSÍDEO (CH₃OH-*d*₄, JENSEN 1996)

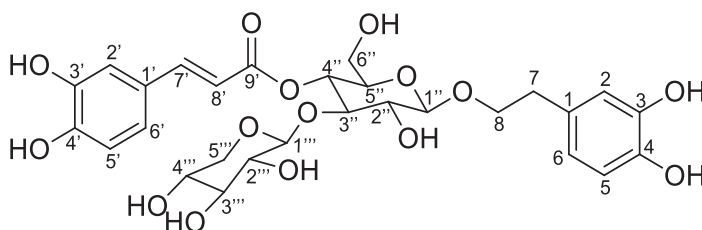
Posição	SN33			Sanangosídeo	
	δ_c	δ_H ; mult. (<i>J</i> em Hz)	HMBC	δ_c	δ_H ; mult. (<i>J</i> em Hz)
1	131,8	-	-	131,7	-
2	117,2	6,70 d (2,0)	3; 4; 6; 7	117,1	6,71 d (2,0)
3	146,1	-	-	146,1	-
4	144,9	-	-	144,6	-
5	116,3	6,67 d (8,0)	1; 3; 4	116,3	6,68 d (8,0)
6	121,4	6,56 dd (8,0; 2,0)	4; 5; 7	121,3	6,57 dd (8,0; 2,0)

7	36,7	2,78 m*	1; 2; 6; 8	36,6	2,79 t (7,5)
8	72,2	3,72 m*; 4,05 m*	1; 1''; 7	71,9	4,06 m; 3,67 - 3,77 m
1'	127,7	-	-	128,0	-
2'	115,4	7,07 d (2,0)	4'; 6'; 7'	115,3	7,07 d (2,0)
3'	146,9	-	-	146,7	-
4'	149,6	-	-	149,4	-
5'	116,6	6,78 d (8,2)	1'; 3'	116,6	6,79 d (8,0)
6'	123,1	6,97 dd (8,2; 2,0)	2'; 4'; 7'	122,9	6,97 dd (8,0; 2,0)
7'	147,1	7,58 d (15,8)	2'; 6'; 9'	146,9	7,58 d (16,0)
8'	115,7	6,36 d (15,8)	1'; 9'	115,7	6,36 d (16,0)
9'	169,1	-	-	169,2	-
1''	102,4	4,71 d (7,9)	8	102,2	4,70 d (8,0)
2''	73,4	3,40 m*	n.o	71,1	3,54 dd (8,0; 3,0)
3''	75,1	5,62 t (2,6)	9'; 1''; 5''	74,9	5,62 t (3,0)
4''	68,3	3,56 m*	n.o	67,8	3,67 - 3,77
5''	71,2	3,54 dd (7,9; 3,2)	1''	76,2	3,41 m
6''	63,0	3,68 m*; 3,85 d (11,1)	4''	62,8	3,86 d (11,0); 3,67 - 3,77

*sinal em sobreposição, posição central dada por HSQC; n.o.: não observado

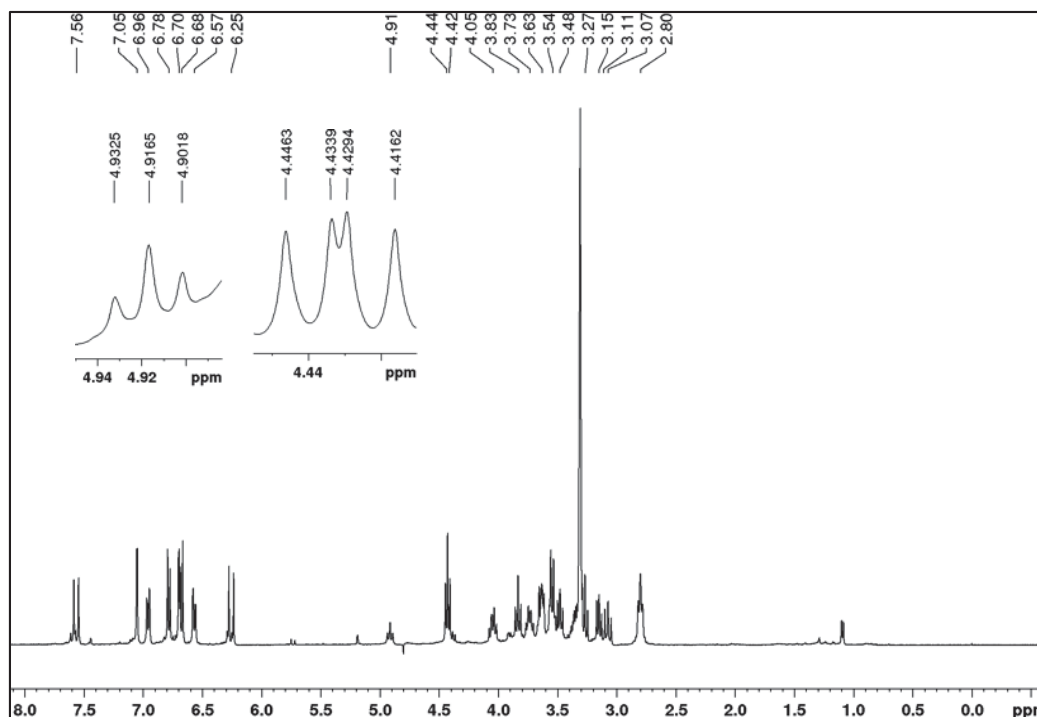
5.8.7 Identificação da substância **SN34**

FIGURA 228 - ESTRUTURA DA SUBSTÂNCIA **SN34**



A substância **SN34** apresentou em seu espectro de RMN de ^1H (FIGURA 229) os sinais típicos dos glicosídeos cafeoilfeniletanoides como descritos anteriormente. Porém, destaca-se a presença de dois dupletos em δ_{H} 4,42 ($J = 8,0$ Hz, H-1'') e δ_{H} 4,44 ($J = 7,5$ Hz, H-1'''), e um tripleto mais desprotegido em δ_{H} 4,91 ($J = 9,1$ Hz, H-4'').

FIGURA 229 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE **SN34** ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 400 MHz)



Pelo mapa de correlação a ligação direta ^1H - ^{13}C (FIGURA 231) confirmou-se que os dupletos eram sinais de hidrogênios anoméricos, sendo aquele em δ_{H} 4,42 (d, $J = 8,0$ Hz, H-1'') ligado ao carbono em δ_{C} 103,9, relacionado a uma unidade de β -glucose, enquanto que o segundo em δ_{H} 4,44 (d, $J = 7,5$ Hz, H-1''') estava ligado ao carbono em δ_{C} 107,1, correspondendo a uma unidade de xilose. Ambas foram confirmadas através do mapa de correlação a longa distância (FIGURA 232). Ainda nesse mapa a posição do grupo 3,4-diidroxifeniletila em C-1'' foi determinada através da correlação do hidrogênio anomérico em δ_{H} 4,42 com C-8 (δ_{C} 72,4), enquanto que a correlação do hidrogênio em δ_{H} 4,44 (H-1''') com o carbono δ_{C} 85,4 indicou a posição da unidade de xilose em C-3''.

FIGURA 230 - ESTRUTURA DA XILOSE

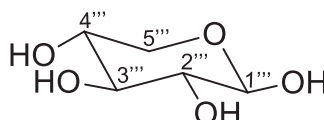


FIGURA 231 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LIGAÇÃO DIRETA ^1H - ^{13}C DE **SN34** ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 600 MHz)

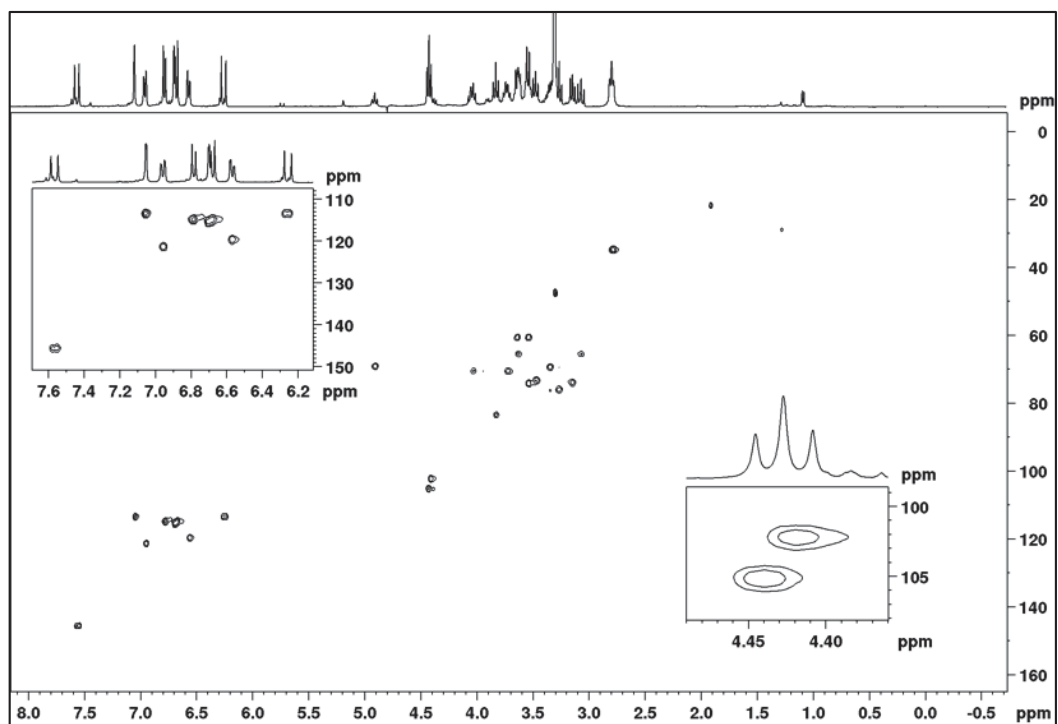
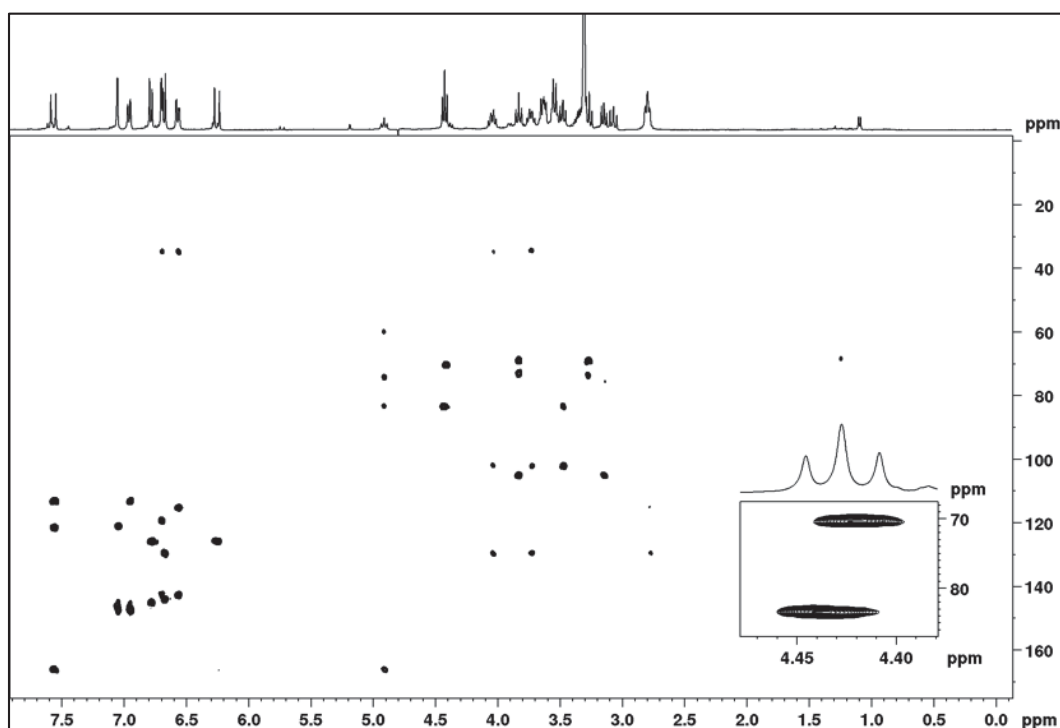


FIGURA 232 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LONGA DISTÂNCIA ^1H - ^{13}C DE **SN34** ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 600 MHz)



Esses e os demais dados comparados com a literatura nos levaram a identificação do glicosídeo chamado conandrosídeo (KAWADA et al., 2000).

FIGURA 233 - ESTRUTURA E PRINCIPAIS CORRELAÇÕES NO HMBC DE **SN34**

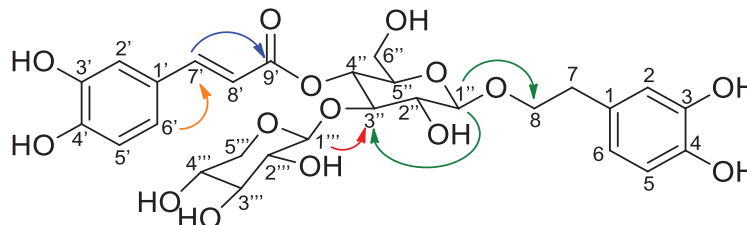


TABELA 51 - DADOS DE RMN DE **SN34** (CH₃OH-*d*₄, 00 MHz) E COMPARAÇÃO COM OS DADOS DA LITERATURA PARA O CONANDROSÍDEO (CH₃OH-*d*₄, KAWADA, 2000)

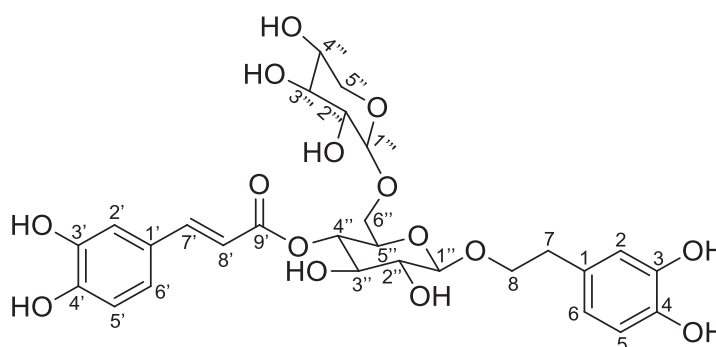
Posição	SN34			Conandrosídeo	
	δ_c	δ_H ; mult. (J em Hz)	HMBC	δ_c	δ_H ; mult. (J em Hz)
1	131,8	-	-	131,4	-
2	117,4	6,72 d (2,0)	4; 6; 7	116,3	6,66 d (2,0)
3	146,1	-	-	146,8	-
4	144,8	-	-	144,6	-
5	116,0	6,70 d (8,0)	1; 3;	117,1	6,64 d (8,0)
6	121,5	6,57 dd (8,0; 2,0)	4; 7	121,3	6,53 dd (8,0; 2,0)
7	36,6	2,80 m*	1; 2; 6; 8	36,5	2,71 - 2,77 m
8	72,4	3,69 – 3,75 m; 3,99 – 4,06 m	1; 1''; 7	72,2	3,69 m; 4,01 m
1'	121,5	-	-	127,8	-
2'	115,5	7,06 d (1,9)	4'; 6'; 7'	115,2	7,02 d (1,8)
3'	146,9	-	-	146,1	-
4'	149,5	-	-	149,6	-
5'	116,7	6,79 d (8,0)	1'; 3'	116,6	6,75 d (8,0)

6'	123,5	6,96 dd (8,0; 1,9)	2'; 4'; 7'	123,0	6,92 dd (8,0; 1,8)
7'	147,3	7,57 d (16,0)	2'; 9'	147,2	7,53 d (16,0)
8'	115,3	6,26 d (16,0)	1'; 9'	115,2	6,23 d (16,0)
9'	168,4	-	-	167,2	-
1''	103,9	4,42 d (8,0)	8	103,9	4,38 d (8,0)
2''	75,3	3,48 m*	1''; 3''	74,9	3,44 dd (9,0; 8,0)
3''	85,4	3,83 t (9,1)	1'''	85,2	3,80 t (9,0)
4''	71,1	4,91 t (9,1)	9'; 3''; 6''	70,9	4,88 t (9,0)
5''	76,4	3,54 d (9,1)	1''; 3''	75,9	3,48 - 3,53 m
6''	62,2	3,56 m*; 3,64 m*	3''	62,3	3,48 - 3,63 m
1'''	107,1	4,44 d (7,5)	3''	106,8	4,40 d (7,5)
2'''	75,9	3,15 m*	4'''	75,7	3,11 m
3'''	77,9	3,15 m*	4'''	77,6	3,24 t (8,5)
4'''	71,1	3,27 m*	n.o	71,0	3,29 - 3,34 m
5'''	67,2	3,07 m*; 3,64 m*	1'''; 3'''	67,3	3,04 t (10,5); 3,57 - 3,63 m

*sinal em sobreposição, posição central dada por HSQC; n.o.: não observado

5.8.8 Identificação da substância **SN35**

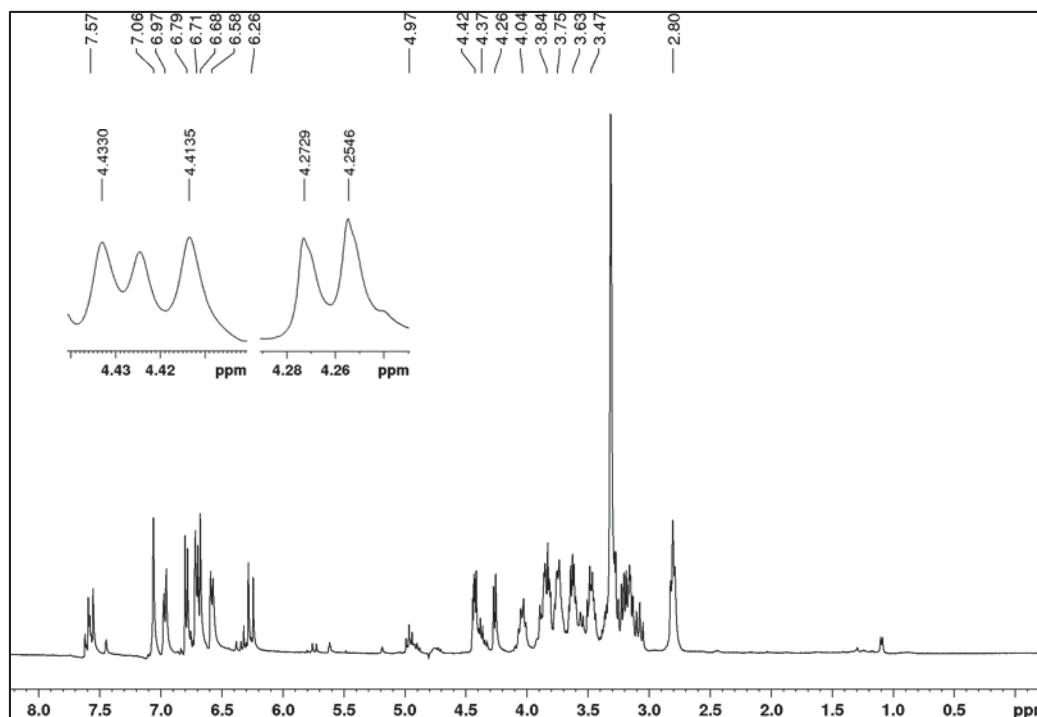
FIGURA 234 - ESTRUTURA DA SUBSTÂNCIA **SN35**



A substância **SN35** apresentou em seu espectro de RMN de ^1H (FIGURA 235) sinais semelhantes a substância anterior (**SN34**). Além dos sinais típicos dos glicosídeos cafeoilfeniletanoides descritos anteriormente foi observado a presença de dois dupletos em δ_{H} 4,42 ($J = 8,0$ Hz, H-1'') e δ_{H} 4,26 ($J = 7,4$ Hz, H-1'''), e um

triplete mais desprotegido em δ_H 4,97 ($J = 9,0$ Hz, H-4''). Esses dados sugeriram se tratar de um glicosídeo com duas unidades de açúcar.

FIGURA 235 - ESPECTRO DE RMN DE 1H DE **SN35** (CH_3OH-d_4 , 400 MHz)



No espectro de RMN de ^{13}C (FIGURA 236) destaca-se os sinais em δ_C 104,1 (C-1'') atribuído ao carbono anomérico da β -glucose, e em δ_C 105,5 (C-1''') característico do carbono anomérico da xilose. Quando comparado com os dados da substância **SN34** observa-se uma grande semelhança, sugerindo que os grupos cafeoíla e 3,4-diidroxifeniletila estariam no mesmo padrão de substituição, porém notou-se um aumento no deslocamento químico típico do carbono C-6'' de δ_C 62,2 para δ_C 69,5, indicando que a unidade de xilose estaria nessa posição e consequentemente diminuição no deslocamento químico de C-3''. Não foi possível realizar os experimentos bidimensionais HSQC e HMBC. Entretanto, os dados obtidos estão de acordo com a literatura para a substância Calceolariosídeo C (XIA et al., 2015).

FIGURA 236 - ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C $\{^1H\}$ DE **SN35** (CH_3OH-d_4 , 400 MHz)

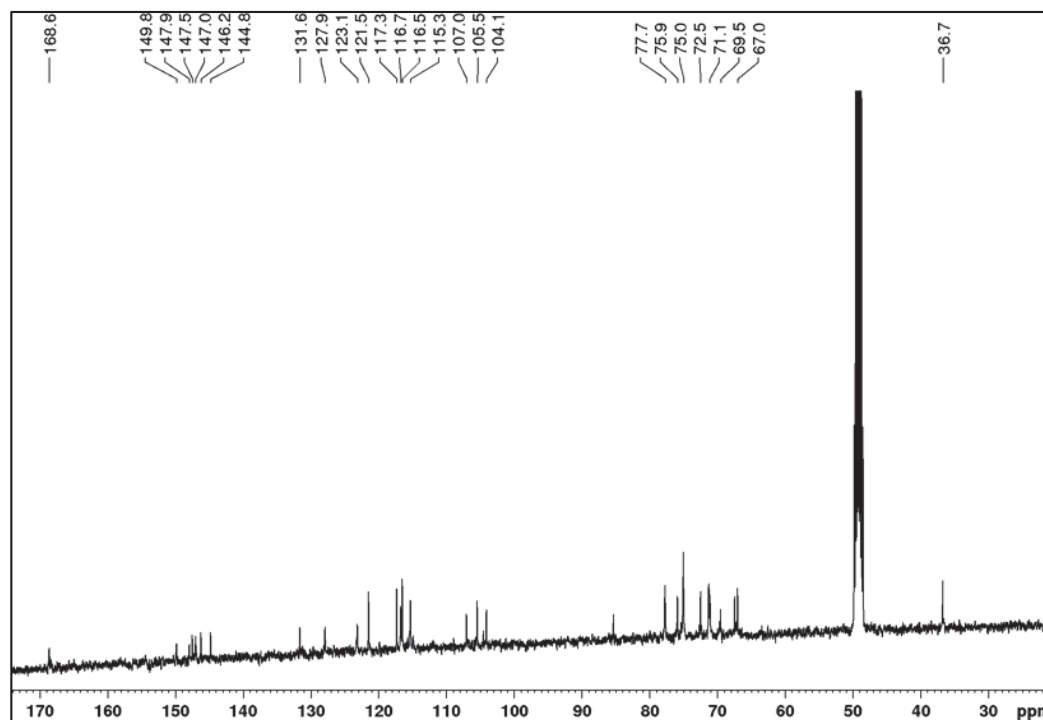


TABELA 52 - DADOS DE RMN DE **SN35** ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 400 MHz) E COMPARAÇÃO COM OS DADOS DA LITERATURA PARA O CALCEOLARIOSÍDEO C ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$, 400 MHz, XIA, et al., 2015)

Posição	SN35		Calceolariosídeo C	
	δ_c	δ_H ; mult. (J em Hz)	δ_c	δ_H ; mult. (J em Hz)
1	131,6	-	131,4	-
2	117,3	6,71 d (1,8)	117,1	6,70 d (1,6)
3	146,2	-	146,1	-
4	144,8	-	144,7	-
5	116,5	6,67 d (8,0)	116,3	6,66 d (8,0)
6	121,5	6,58 dd (8,0; 1,8)	121,3	6,56 dd (8,0; 1,6)
7	36,7	2,80 t (7,3)	36,6	2,79 t (7,2)
8	72,5	3,72 – 3,76 m; 3,99 – 4,06 m	72,4	3,71 m; 4,03 m
1'	127,9	-	127,6	-
2'	115,3	7,06 d (1,8)	115,2	7,04 d (1,6)
3'	147,0	-	146,9	-
4'	149,8	-	149,8	-
5'	116,7	6,79 d (8,1)	116,5	6,77 d (8,0)

6'	123,5	6,97 dd (8,1; 1,8)	123,1	6,95 dd (8,0; 1,6)
7'	147,5	7,57 d (16,0)	147,8	7,58 d (16,0)
8'	115,3	6,26 d (16,0)	115,2	6,29 d (16,0)
9'	168,6	-	168,6	-
1''	104,1	4,42 d (8,0)	104,4	4,35 d (8,0)
2''	75,0	3,47 m*	75,2	3,27 m
3''	75,9	3,63 m*	75,8	3,60 m
4''	71,1	4,97 t (9,0)	72,4	4,89 t (9,0)
5''	74,9	3,75 m*	74,9	3,71 m
6''	69,5	3,63 m*; 3,85 m*	69,4	3,61 m; 3,85 m
1'''	105,1	4,26 d (7,5)	105,3	4,24 d (7,6)
2'''	75,9	3,00 – 3,20 m*	74,9	3,15 m
3'''	77,7	3,00 – 3,20 m*	77,6	3,30 m
4'''	71,1	3,47 m*	71,1	3,45 m
5'''	67,0	3,00 – 3,20 m*; 3,84 m*	66,9	3,14 m; 3,82 dd (11,6; 7,2)

*sinal em sobreposição

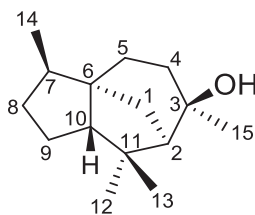
5.9 SUBSTÂNCIAS DE OUTRAS CLASSES

5.9.1 Sesquiterpeno

Sesquiterpenos são metabólitos com um esqueleto básico de 15 carbonos, com uma larga distribuição na natureza. São geralmente encontrados em misturas como componentes de óleos essenciais. Os sesquiterpenos não são comuns na família Gesneriaceae (VERDAN; STEFANELLO, 2012), embora já tenham sido encontrados em espécies de *Sinningia* (SHARF et al., 2016; VERDAN et al., 2013; 2014; 2017). Neste trabalho foi isolado apenas um sesquiterpeno conhecido, encontrado nos tubérculos de *S. mauroana* e *S. macrostachya*.

5.9.2 Identificação da substância **SN36**

FIGURA 237 - ESTRUTURA DA SUBSTÂNCIA **SN36**



O espectro de RMN de ^1H de **SN36** apresentou diversos sinais de hidrogênios metílicos, metilênicos e metínicos na região de δ_{H} 0,8 a 2,0 ppm, típicos de terpenos (FIGURA 238). Destacam-se os sinais observados em δ_{H} 0,84 d ($J= 7,0$ Hz; H-14), 1,00 s (H-12), 1,26 s (H-15) e 1,32 s (H-13), com integral para três hidrogênios cada, indicando a presença de quatro grupos metila. Não foram observados sinais de hidrogênios olefínicos.

FIGURA 238 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE **SN36** (CDCl_3 , 600 MHz)

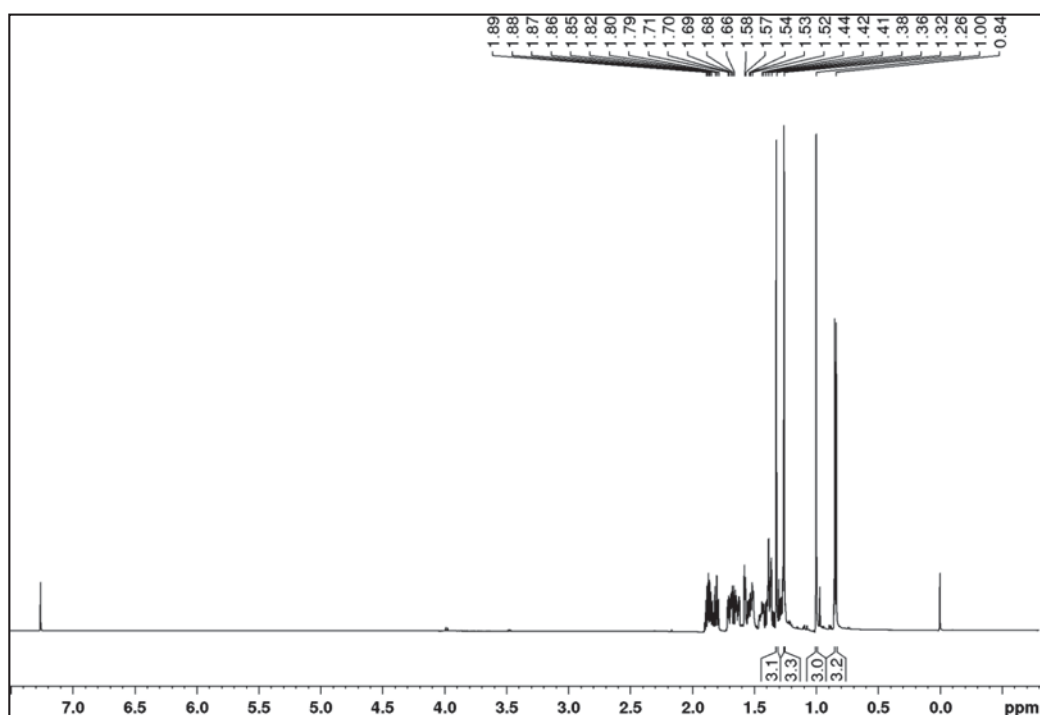
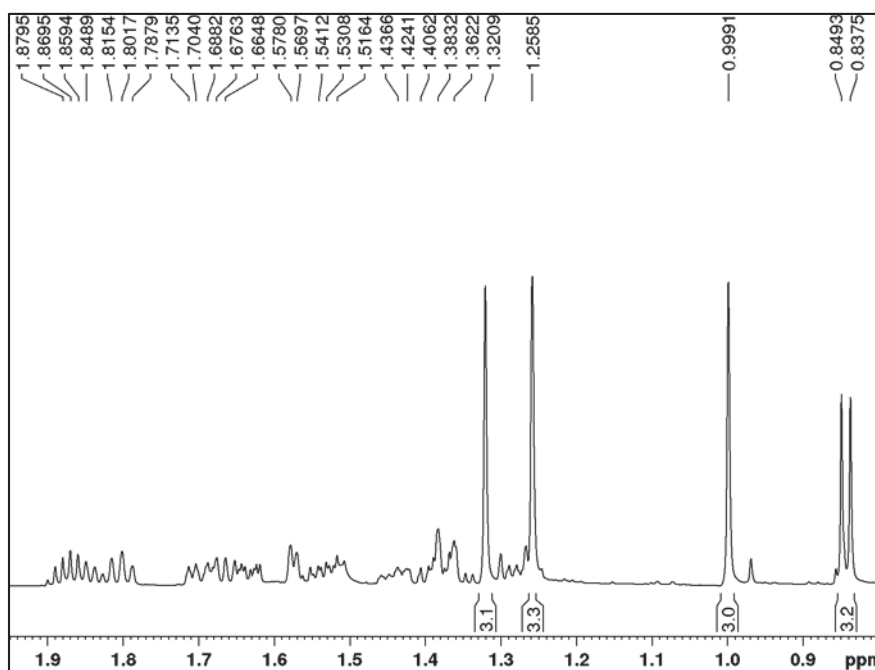
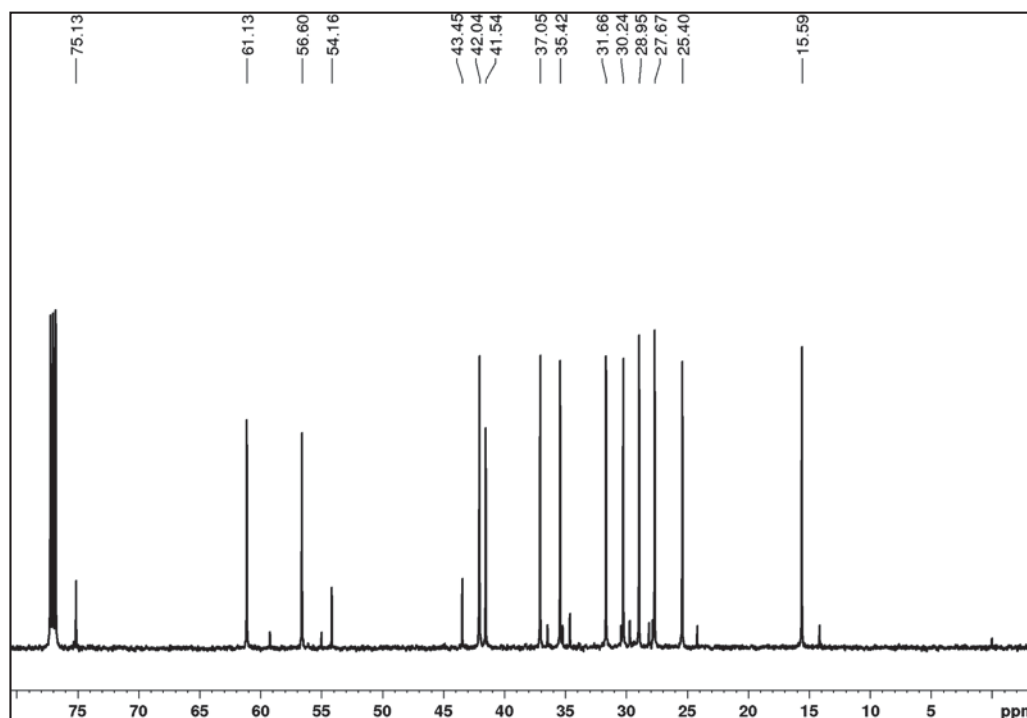


FIGURA 239 - AMPLIAÇÃO DOS SINAIS DO ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE **SN36**

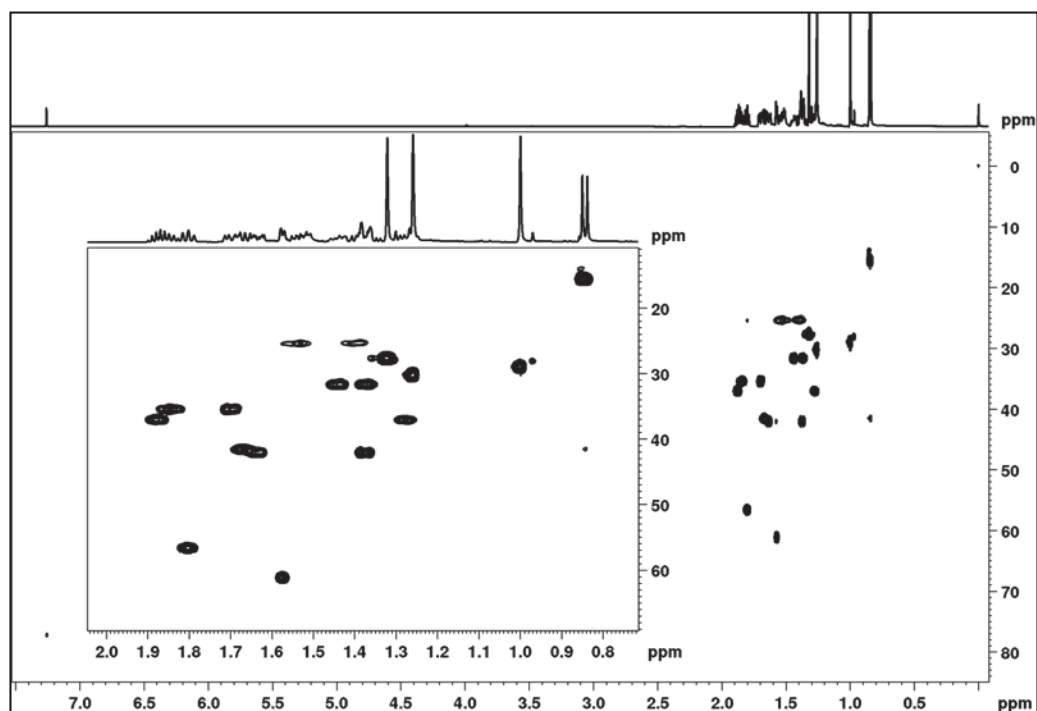
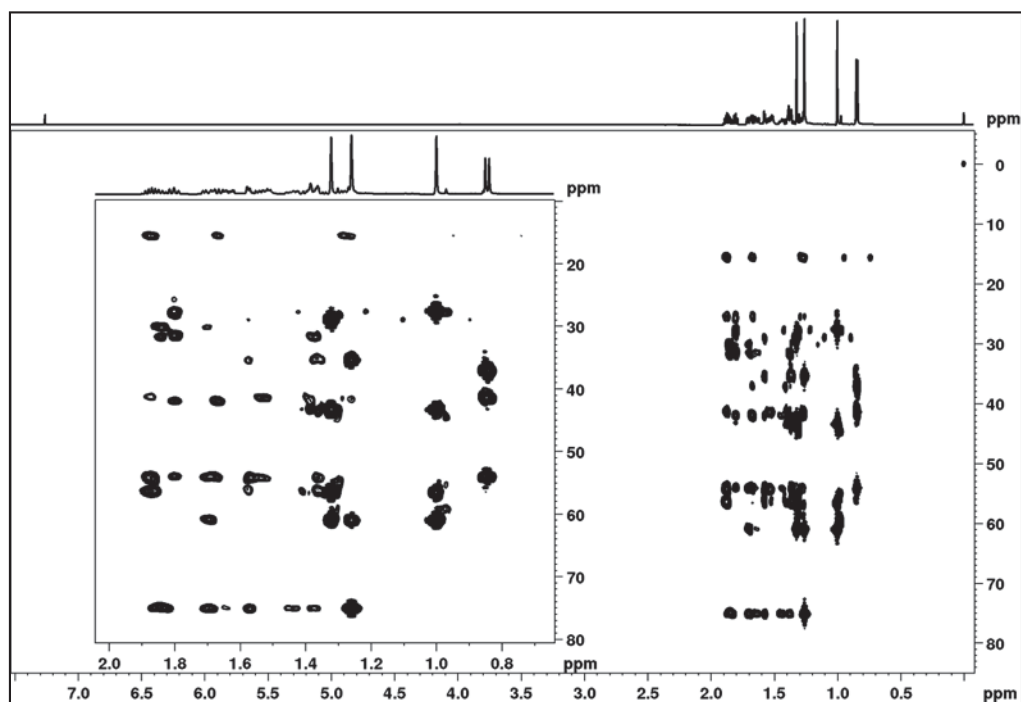
No espectro de RMN de ^{13}C (FIGURA 240) foi possível notar 15 sinais mais intensos, indicando um sesquiterpeno (os sinais menos intensos foram considerados como sendo de uma impureza). O sinal em δ_{C} 75,1 mostra a presença de um carbono quaternário oxigenado, enquanto que a ausência de sinais de carbonos olefínicos mostra que a substância é saturada. Portanto, conclui-se que **SN36** é um álcool sesquiterpênico terciário e saturado.

FIGURA 240 - ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ DE **SN36** (CDCl_3 , 150 MHz)



Esses dados foram comparados com aqueles de outros sesquiterpenos já isolados de *Sinningia*, levando a conclusão de que se tratava do cedrol, um sesquiterpeno isolado anteriormente de *S. allagophylla* e *S. canescens* (SHARF et al., 2016; VERDAN et al. 2014). A estrutura foi confirmada pela análise dos espectros bidimensionais.

Com o mapa de correlação à ligação direta ^1H - ^{13}C (FIGURA 241) foram atribuídos os hidrogênios aos seus respectivos carbonos. Os hidrogênios metílicos em δ_{H} 0,84, 1,00, 1,26 e 1,32 estavam ligados aos carbonos em δ_{C} 15,6 (C-14), 29,0 (C-12), 30,2 (C-15) e 27,7 (C-13), respectivamente. O mapa de correlação à longa distância ^1H - ^{13}C (FIGURA 242) mostrou que os hidrogênios metílicos em δ_{H} 0,84 (H-14) correlacionavam-se com os carbonos em δ_{C} 54,2 (C-6), 41,5 (C-7) e 37,0 (C-8), colocando essa metila em C-7. Também nesse mapa, observa-se que os hidrogênios em δ_{H} 1,24 (H-15) fazem correlação com o carbono oxigenado quaternário em δ_{C} 75,1 (C-3), além de carbonos em δ_{C} 35,4 (C-4) e 61,1 (C-2). Portanto, esse grupo metila está ligado em C-3. Os hidrogênios metílicos em δ_{H} 1,00 (H-12) e 1,32 (H-13) correlacionaram-se com os carbonos em δ_{C} 61,1 (C-2), δ_{C} 56,6 (C-10), e δ_{C} 43,4 (C-11), e também entre si. Portanto estão ligados ao mesmo carbono (C-11).

FIGURA 241 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LIGAÇÃO DIRETA ^1H - ^{13}C DE **SN36** (CDCl_3 , 600 MHz)FIGURA 242 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LONGA DISTÂNCIA ^1H - ^{13}C DE **SN36** (CDCl_3 , 600 MHz)

Os dados obtidos estão em concordância com aqueles da literatura para o (+)-cedrol (TABELA 53, BROWN et al., 2003).

FIGURA 243 – ESTRUTURA E PRINCIPAIS CORRELAÇÕES NO HMBC DE **SN36**

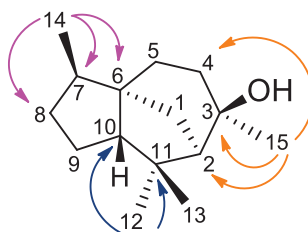


TABELA 53 - DADOS DE RMN DE **SN36** (CDCl₃, 600 MHz) E COMPARAÇÃO COM OS DADOS DA LITERATURA PARA O CEDROL (CDCl₃, BROWN et al., 2003)

Posição	SN36			Cedrol	
	δ_c	δ_H ; mult. (J em Hz)	HMBC	δ_c	δ_H ; mult. (J em Hz)
1	42,0	1,36 m*; 1,64 m*	3; 5; 11	42,0	1,36; 1,65
2	61,1	1,56 m*	1; 3; 4; 6; 10; 11; 12	61,1	1,58
3	75,1	-	-	75,1	-
4	35,4	1,68 m*; 1,83 m*	3; 5; 15	35,4	1,70; 1,85
5	31,6	1,35 m*; 1,42 m*	3; 4; 6; 10	31,6	1,38; 1,44
6	54,2	-	-	54,1	-
7	41,5	1,66 m*	6; 8; 9; 14	41,5	1,69
8	37,0	1,26 m*; 1,86 m*	6;7; 9;10;14	37,0	1,29; 1,88
9	25,4	1,38 m*; 1,52 m*	6; 7	25,4	1,40; 1,54
10	56,6	1,78 m*	5;6;7;8;9;13	56,6	1,80
11	43,4	-	-	43,4	-
12	29,0	1,00 s	2; 10; 11;13	28,9	1,00
13	27,6	1,32 s	2; 10;11;12	27,7	1,32
14	15,6	0,84 d (7,0)	6; 7; 8	15,6	0,84
15	30,2	1,26 s	2; 3; 4	30,2	1,26

*sinal em sobreposição, posição central dada por HSQC; n.o.: não observado

5.9.3 Benzofurano

Benzofuranos são uma das classes de substâncias heterocíclicas, amplamente distribuídas nas famílias Asteraceae, Rutaceae, Liliaceae e Cyperaceae. Há também vários benzofuranos e derivados de origem sintética (MIAO et al., 2019). Substâncias contendo esse esqueleto carbônico são importantes

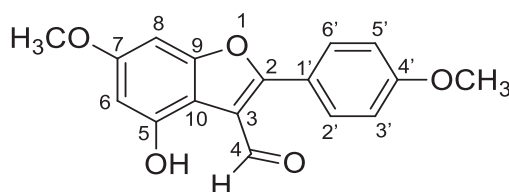
devido às suas potenciais atividades biológicas, e, portanto, tem grande valor na pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos.

Alguns estudos recentes com essas substâncias revelaram atividades como antitumoral (NEVAGI et al., 2015), antibacteriana (LIANG et al., 2016), antioxidante (ABDEL-MOTAAL et al., 2017), anti-inflamatória (XIE et al., 2014), entre outras. Substâncias contendo o grupo benzofurano já são aplicadas em medicamentos de uso clínico, como por exemplo, a amiodarona, um antiarrítmico (MIAO et al., 2019).

Nesse trabalho foi isolado apenas um benzofurano (**SN37**), a partir dos tubérculos de *S. macrostachya*.

5.9.4 Identificação da substância **SN37**

FIGURA 244 - ESTRUTURA DA SUBSTÂNCIA **SN37**



Para a identificação de **SN37** (FIGURA 244) foi observado no seu espectro de RMN de ^1H (FIGURA 245) sinais de hidrogênios ligados a anéis aromáticos que indicaram dois sistemas de spin. Um deles formado por dois dupletos em δ_{H} 7,74 (H-2' e H-6') e 7,07 (H-3' e H-5'), com uma constante de acoplamento de 8,8 Hz, com integral para dois hidrogênios cada, típico de um anel aromático 1,4-dissubstituído. No segundo sistema de spins foram observados dois dupletos em δ_{H} 6,60 (H-8) e 6,45 d (H-6), com constante de acoplamento de 2,0 Hz, indicando hidrogênios em uma relação meta, em um anel 1,2,3,5-tetrassubstituído. Além desses, foram observados quatro simpletos sendo dois deles mais desprotegidos em δ_{H} 10,14 e δ_{H} 9,95, integrando para um hidrogênio cada, e outros dois em δ_{H} 3,91 e δ_{H} 3,84 com integral para três hidrogênios cada, característicos de hidrogênios de grupo metoxila.

FIGURA 245 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE **SN37** (CDCl_3 , 600 MHz)

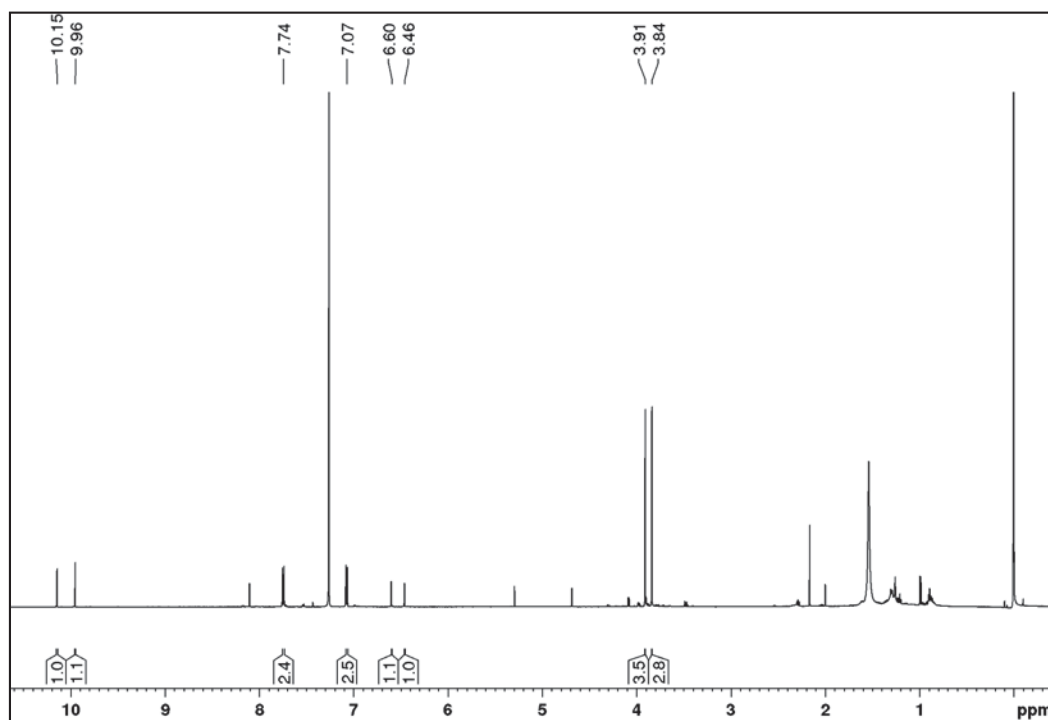
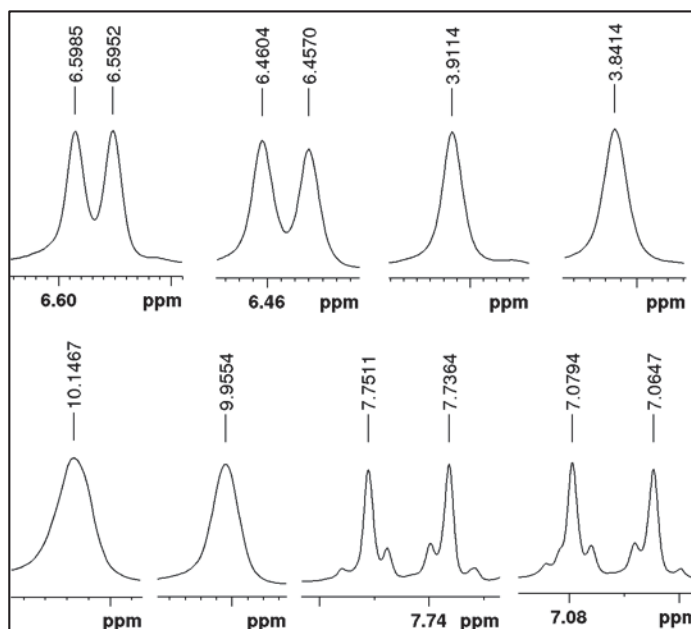
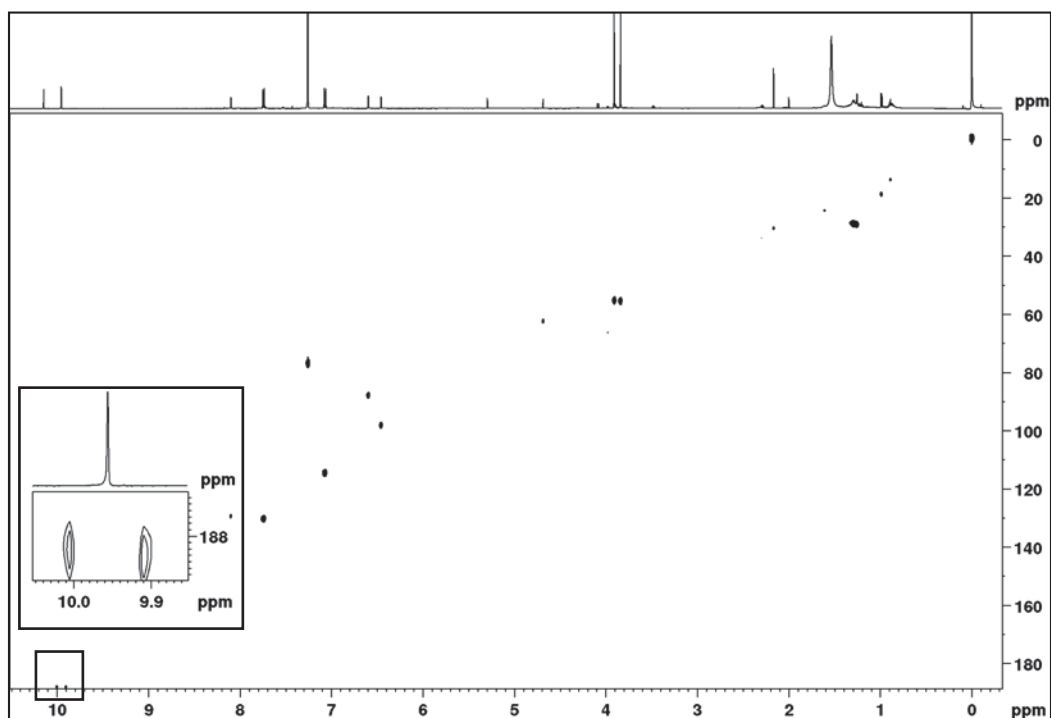


FIGURA 246 - AMPLIAÇÃO DOS SINAIS DO ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE **SN37**



No experimento de correlação direta ^1H - ^{13}C (FIGURA 247) notou-se que o hidrogênio δ_{H} 9,95 estava ligado a um carbono em δ_{C} 188,3 (C-4), indicando a presença de um aldeído. Em contrapartida, o hidrogênio em δ_{H} 10,14 não apresentou correlação, sugerindo a presença de um grupo hidroxila.

FIGURA 247 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LIGAÇÃO DIRETA ^1H - ^{13}C DE **SN37** (CDCl_3 , 600 MHz)

No experimento de correlação a longa distância ^1H - ^{13}C (FIGURA 248) foi definida a posição do anel aromático 1,4-dissubstituído através da correlação dos hidrogênios H-2' e H-6' com um carbono quaternário oxigenado em δ_{C} 165,5 (C-2). O segundo anel foi definido através das correlações do hidrogênio em δ_{H} 6,60 (H-8) com os carbonos aromáticos em δ_{C} 98,2 (C-6), δ_{C} 107,2 (C-10) e dois carbonos oxigenados em δ_{C} 156,0 (C-9) e δ_{C} 161,2 (C-7). Ainda nesse anel foi confirmado o grupo hidroxila pela correlação do hidrogênio em δ_{H} 10,14 (OH) com os carbonos δ_{C} 98,2 (C-6) e 152,2 (C-5). A posição do grupo aldeído em C-3 foi dada pela correlação de H-4 (δ_{H} 9,95) com os carbonos em δ_{C} 107,2 (C-10) e δ_{C} 118,1 (C-3). Comparando os dados obtidos com os da literatura foi possível identificar a substância **SN37** como sendo o arilbenzofurano denominado sinningial B, anteriormente isolado de *Sinningia leucotricha* (VERDAN et al., 2017).

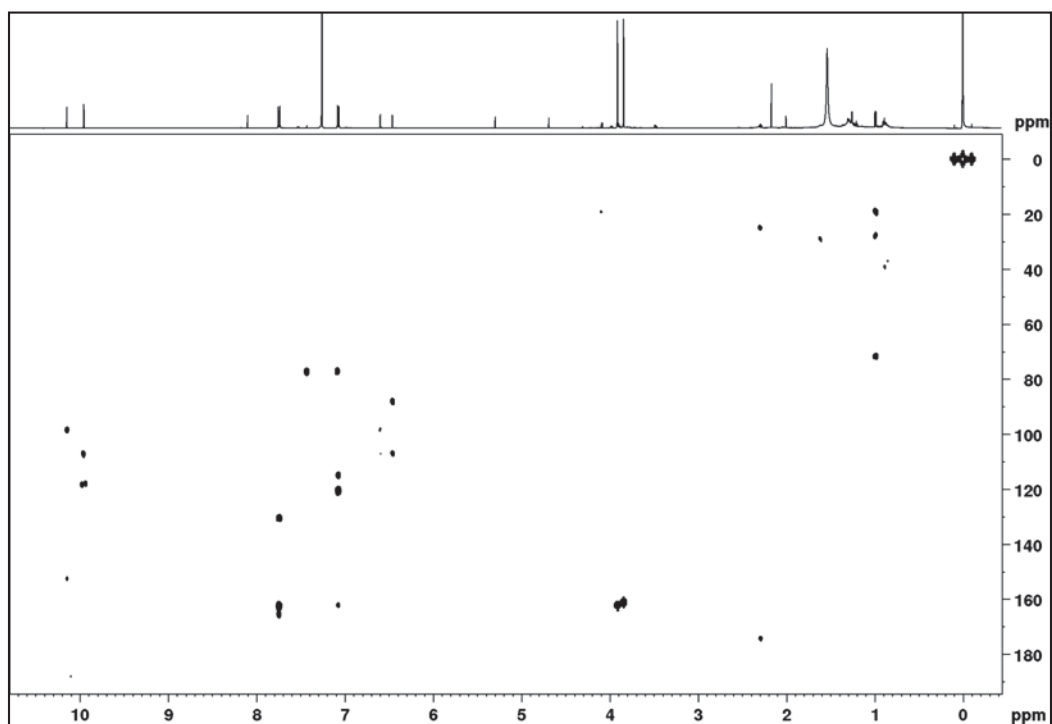
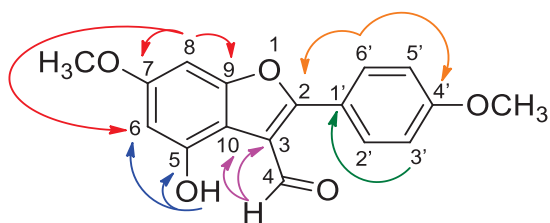
FIGURA 248 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LONGA DISTÂNCIA ^1H - ^{13}C DE **SN37** (CDCl_3 , 600 MHz)FIGURA 249 - ESTRUTURA E PRINCIPAIS CORRELAÇÕES NO HMBC DE **SN37**

TABELA 54 - DADOS DE RMN DE **SN37** (CDCl₃, 600 MHz) E COMPARAÇÃO COM OS DADOS DA LITERATURA PARA O SINNINGIAL B (VERDAN et al., 2017, CDCl₃, 400 MHz)

Posição	SN37			Sinningial B	
	δ_c	δ_H ; mult. (J em Hz)	HMBC	δ_c	δ_H ; mult. (J em Hz)
1	-	-	-	-	-
2	165,5	-	-	166,0	-
3	118,1	-	-	117,9	-
4	188,3	9,95 s	3; 10	188,5	9,95 s
5	152,2	-	-	152,2	-
6	98,2	6,45 d (2,0)	5; 8; 10	98,5	6,46 d (2,0)
7	161,2	-	-	161,3	-
8	88,0	6,60 d (2,0)	6; 7; 9; 10	88,2	6,60 d (2,0)
9	156,0	-	-	156,1	-
10	107,2	-	-	107,4	-
1'	121,0	-	-	120,8	-
2' e 6'	130,1	7,74 d (8,8)	2; 4'	130,5	7,75 d (8,9)
3' e 5'	114,5	7,07 d (8,8)	1'; 4'	114,8	7,07 d (8,9)
4'	162,2	-	-	162,3	-
7-OCH ₃	55,4	3,84 s	7	55,9	3,84 s
4'-OCH ₃	55,1	3,91 s	4'	55,5	3,91 s
5-OH	-	10,14 s	5; 6	-	10,16 s

5.10 ATIVIDADES BIOLÓGICAS

Os resultados dos ensaios realizados com os extratos das diferentes espécies serão apresentados a seguir. Os extratos das raízes de *S. gerdiana* e dos tubérculos de *S. reitzii* “SC” não foram avaliados para nenhuma atividade. A atividade antioxidante de algumas naftoquinonas isoladas de *S. mauroana* e/ou *S. reitzii* “SC” foi determinada.

5.10.1 Atividade Antimicrobiana

A atividade antimicrobiana foi avaliada para os extratos das partes aéreas e dos tubérculos de *S. mauroana*, conforme descrito na parte experimental. Os extratos das partes aéreas foram avaliadas frente às bactérias *Staphylococcus aureus* e *S. epidermidis* (Gram-positivas); *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa* (Gram-negativas); e contra os fungos *Candida albicans*, *C. parapsilopsis*, *C. dubliniensis* e *C.*

glabrata. Os extratos em AcOEt e EtOH inibiram o crescimento das bactérias Gram-positivas, com uma concentração inibitória mínima (CIM) de $250 \mu\text{g mL}^{-1}$, o que é indicativo de uma atividade moderada (SANTOS et al., 2018). Nenhum dos extratos das partes aéreas foi ativo frente às bactérias Gram-negativas e aos fungos (TABELA 55).

Os extratos dos tubérculos foram avaliados frente a um número menor de microrganismos, mas incluindo algumas cepas resistentes. Nestes ensaios foram utilizadas as bactérias Gram-positivas *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, e *Enterococcus faecalis* resistente à vancomicina, bem como a bactéria Gram-negativa *Escherichia coli* resistente à penicilina, além da mesma cepa de *Candida albicans* utilizada no ensaio anterior. Os resultados foram similares aqueles encontrados para os extratos das partes aéreas. O extrato em AcOEt apresentou atividade moderada contra as bactérias Gram-positivas e uma atividade fraca contra *C. albicans*. O extrato em hexano apresentou uma atividade fraca apenas contra as bactérias Gram-positivas (CIM $1000 \mu\text{g mL}^{-1}$). O extrato em EtOH mostrou também uma atividade fraca (CIM $1000 \mu\text{g mL}^{-1}$) contra as bactérias Gram-positivas e *C. albicans* (TABELA 55).

Esses resultados estão de acordo com estudos prévios que indicam que bactérias Gram-positivas são mais susceptíveis à extratos vegetais do que as bactérias Gram-negativas e os fungos (RIOS; RECIO, 2005). Também apontam para a ausência de substâncias com atividade antimicrobiana significativa nos extratos testados. Outras espécies de *Sinningia*, como *S. warminguii* e *S. hatschbachii* também apresentaram resultados semelhantes.

TABELA 55 - ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DOS EXTRATOS DAS PARTES AEREAS E DOS TUBÉRCULOS DE *S. mauroana*

Microrganismo	Concentração Inibitória Mínima (CIM, $\mu\text{g mL}^{-1}$)						
	Extratos das partes aéreas			Extratos dos tubérculos			Controles
	hex	AcOEt	EtOH	Hex	AcOEt	EtOH	
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 14458 ^a	>1000	250	250	NT	NT	NT	25,0
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 43300 ^b	NT	NT	NT	1000	250	1000	50,0
<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228 ^a	>1000	250	250	NT	NT	NT	50,0
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 51299 ^c	NT	NT	NT	1000	250	1000	50,0
<i>Escherichia coli</i> ATCC 35218 ^a	-	-	-	NT	NT	NT	50,0
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922 ^d	NT	NT	NT	-	-	-	50,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853 ^a	-	-	-	NT	NT	NT	>500
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231 ^e	-	-	-	-	1000	1000	12,5
<i>C. parapsilosis</i> ATCC 22019 ^a	-	-	-	NT	NT	NT	12,5
<i>C. dubliniensis</i> ATCC 778157 ^a	-	-	-	NT	NT	NT	12,5
<i>C. glabrata</i> ATCC 30070 ^a	-	-	-	NT	NT	NT	12,5

NT = Não testado; – Sem inibição do desenvolvimento; Controles positivos: cloranfenicol para as bactérias e cetoconazol para os fungos. ^acepa padrão; ^bcepa resistente à meticilina; ^ccepa resistente à vancomicina; ^dcepa resistente à penicilina; ^ecepa resistente à voriconazol, itraconazol e fluconazol.

5.10.2 Atividade Antioxidante

A tabela 56 apresenta os resultados obtidos para a atividade antioxidante dos extratos de *S. mauroana*, *S. macrostachya* e naftoquinonas isoladas (**SN4**; **SN6**; **SN7**; **SN8**; **SN12**). Adotando como critério que para ser considerado ativo o valor do ensaio ORAC deve ser > 800,0 $\mu\text{mol TE/g}$ de extrato, observa-se que os três extratos dos tubérculos de *S. mauroana* foram ativos, enquanto que dentre os extratos das partes aéreas, apenas os extratos em AcOEt e EtOH mostraram

atividade. A atividade do extrato em AcOEt das partes aéreas pode ser explicada pela presença de jacaranona, que é abundante nesse extrato e possui atividade antioxidante (RANA et al., 2013). Naftoquinonas hidroxiladas também contribuem para a atividade antioxidante, como **SN4**, isolada do extrato em AcOEt que apresentou atividade antioxidante maior do que o trolox (Tabela 56). Por outro lado, o extrato em etanol das partes aéreas ($TE \sim 1200 \mu\text{mol g}^{-1}$) deve a sua atividade aos glicosídeos fenólicos e também aos flavonoides, luteolina (**SN27**) e 7-glucoluteolina (**SN28**). Estas substâncias têm comprovada atividade antioxidante (PIETTA, 2000; DE MARINO et al., 2012; BOUDOUKHA et al., 2018).

É notável que, os extratos dos tubérculos foram muito mais ativos do que os correspondentes extratos das partes aéreas. A maior capacidade antioxidante foi apresentada pelo extrato em AcOEt, seguido pelo extrato EtOH, ambos dos tubérculos. Esse resultado pode ser associado com a presença dos glicosídeos fenólicos que foram isolados dos extratos em AcOEt e EtOH dos tubérculos de *S. mauroana*. Essas substâncias são bem conhecidas pela sua capacidade antioxidante. Em particular, calceolariosídeo A (**SN31**) foi considerado o mais potente antioxidante entre vários glicosídeos testados (HEILMANN et al., 2000; PAN et al., 2003; XUE; YANG, 2016). Embora glicosídeos fenólicos também tenham sido isolados das partes aéreas de *S. mauroana*, provalmente estão em menor concentração do que nos tubérculos.

A naftoquinona **SN6** foi isolada do extrato em hexano dos tubérculos de *S. mauroana* o que pode justificar a atividade deste extrato. É interessante notar em *S. mauroana* que o extrato em acetato das partes aéreas e o extrato em hexano dos tubérculos apresentaram uma capacidade antioxidante similar ($TE \sim 800 \mu\text{mol g}^{-1}$), e ambos contêm naftoquinonas. Considerando o extrato em hexano das partes aéreas, a falta de atividade antioxidante pode ser atribuída à ausência de compostos fenólicos.

Resultados semelhantes foram obtidos para *S. macrostachya*, pois apenas os extratos em AcOEt e EtOH foram ativos. Essa atividade também pode ser justificada pela presença de glicosídeos fenólicos nestes extratos, sendo que no extrato em AcOEt foi encontrada a mistura **SN30** + **SN33** (*allo*-calceolariosídeo A e sanangosídeo), além de **SN17** (3-hidroxitirosol) que é conhecido como um dos principais antioxidantes presentes no azeite de oliva (D'ANGELO et al., 2001; SONI et al., 2006).

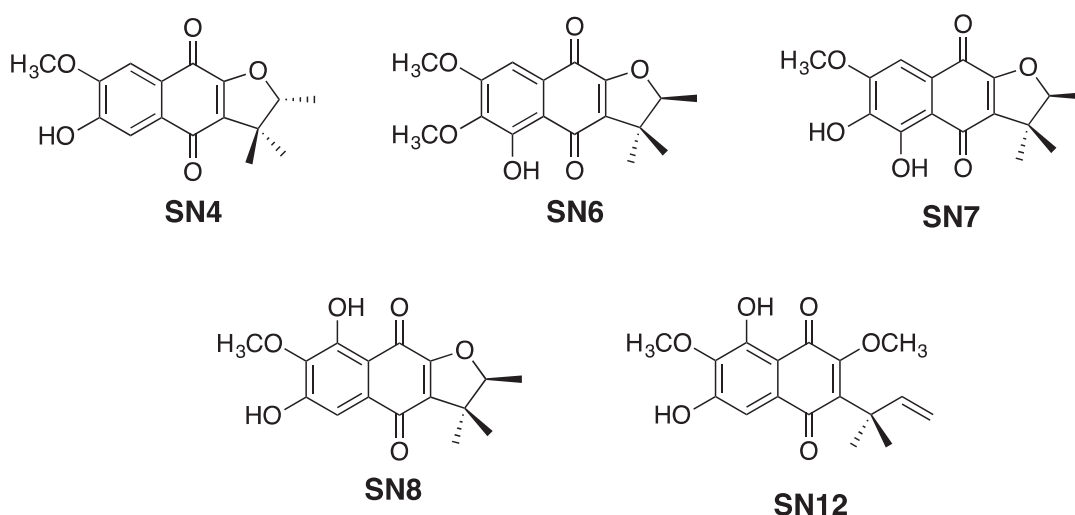
Os extratos de *S. reitzii* não foram avaliados para a atividade antioxidante, mas cinco naftoquinonas, **SN4** (6-hidroxi-7-metoxi- α -dunniona); **SN6** (5-hidroxi-6,7-dimetoxi- α -dunniona); **SN7** (5,6-diidroxi-7-metoxi- α -dunniona); **SN8** (6,8-diidroxi-7-metoxi- α -dunniona) e **SN12** (6,8-diidroxi-7-metoxi-2-O-metildunniol) **SN4**, **SN6**, **SN7** e **SN8**, isoladas dessa planta eram hidroxiladas, e foram testadas. Todas apresentaram atividade maior do que o trolox. A capacidade antioxidante pode ser associada com o número de hidroxilas fenólicas. É interessante notar que, **SN7** e **SN8** apresentam duas hidroxilas fenólicas, mas **SN7** apresentou maior eficácia antioxidante que as demais, o que pode ser justificado pela presença do grupo catecol conhecido como um dos principais grupos para ação antioxidante em muitos compostos fenólicos naturais (ANUNCIACÃO et al., 2020). Esse grupo possui dois grupos hidroxila em posição *orto* capaz de doar elétrons através da formação de uma *orto*-quinona estável por efeito ressonante. As demais naftoquinonas, com apenas uma hidroxila, apresentaram uma atividade menor e semelhante entre si.

TABELA 56 - CAPACIDADE ANTIOXIDANTE EXPRESSA EM TERMOS DE TROLOX EQUIVALENTE FRENTE AO ENSAIO ORAC

Amostras			Ensaio ORAC $\mu\text{mol de TE/g de extrato}$
<i>Sinningia mauroana</i>	Partes aéreas	Extrato hexano	$215,9 \pm 0,5$
		Extrato acetato	$873,9 \pm 112,6$
		Extrato etanol	$1.251,2 \pm 29,2$
	Tubérculos	Extrato hexano	$860,3 \pm 90,7$
		Extrato acetato	$8.808,0 \pm 292,4$
		Extrato etanol	$7.911,2 \pm 352,8$
<i>Sinningia macrostachya</i>	Tubérculos	Extrato hexano	$215,87 \pm 20,44$
		Extrato diclorometano	$158,31 \pm 24,32$
		Extrato acetato	$3.028,2 \pm 301,9$
		Extrato etanol	$5.805,2 \pm 62,11$
Substâncias puras (FIGURA 250)	SN4		$1,64 \pm 0,08^*$
	SN6		$1,61 \pm 0,05^*$
	SN7		$4,83 \pm 0,18^*$
	SN8		$3,14 \pm 0,01^*$
	SN12		$1,39 \pm 0,05^*$
Controles experimentais	Quercetina		$5,60 \pm 0,08^*$
	Isoquercetina		$5,15 \pm 0,09^*$
	Acido cafeico		$2,85 \pm 0,03^*$
	Acido clorogênico		$2,65 \pm 0,03^*$

Dados apresentados como média \pm desvio padrão do ensaio em triplicata. Os resultados dos extratos estão expressos como micromols de Trolox equivalente por grama de extrato ou fração em base seca. * expresso em termos de trolox equivalente relativo por se tratar de substancia isolada. **SN4** = 6-hidroxi-7-metoxi- α -dunniona; **SN6** = 5-hidroxi-6,7-dimetoxi- α -dunniona; **SN7** = 5,6-diidroxi-7-metoxi- α -dunniona; **SN8** = 6,8-diidroxi-7-metoxi- α -dunniona; **SN12** 6,8-diidroxi-7-metoxi-2-O-metildunniol.

FIGURA 250 - SUBSTÂNCIAS PURAS TESTADAS



5.10.3 Atividade Citotóxica

A atividade citotóxica foi avaliada para os extratos dos tubérculos de *S. macrostachya* da primeira coleta e para as partes aéreas de *S. mauroana* em termos de CI_{50} (concentração necessária para inibição de 50% do crescimento celular).

Os resultados obtidos para a espécie *S. macrostachya* (TABELA 57) mostram que o extrato em etanol foi considerado inativo contra todas as linhagens testadas. Por outro lado, o extrato em acetato apresentou uma forte atividade ($CI_{50} \leq 10 \mu\text{g mL}^{-1}$) contra as linhagens PC-3 ($CI_{50} < 0,25 \mu\text{g mL}^{-1}$) e 3T3 ($CI_{50} = 6,02 \mu\text{g mL}^{-1}$), sendo a linhagem mais susceptível a PC-3, e foi inativo contra SKMEL 103 ($CI_{50} \geq 100 \mu\text{g mL}^{-1}$). O extrato em diclorometano também mostrou uma forte atividade contra PC-3 ($CI_{50} < 0,25 \mu\text{g mL}^{-1}$) e 3T3 ($CI_{50} = 20,89 \mu\text{g mL}^{-1}$) e foi inativo contra SKMEL 103 ($CI_{50} = 246,6 \mu\text{g mL}^{-1}$). Em comparação com a linhagem controle (3T3, fibroblastos), os extratos em diclorometano e acetato mostraram alta seletividade contra a linhagem PC-3 (próstata). Quando comparado com o controle positivo, doxorrubicina, o extrato em acetato foi ativo contra a linhagem PC-3 e menos ativo contra a linhagem controle (3T3).

Esses resultados podem ser explicados pela presença das substâncias **SN20** (ácido oleanólico) e **SN25** (sitosterol) presentes nesses extratos. Estudos anteriores mostraram que **SN25** induz apoptose em linhagens de células PC-3 (AWAD et al., 2005), e **SN20** tem demonstrado inibir o crescimento de diversos tumores bem como agir na apoptose de células tumorais e impedir metástase e angiogênese (BAKER; RADY, 2020).

No extrato em acetato foi isolada a substância **SN17** (3-hidroxitirosol) a qual é reportada na literatura como apresentando atividade antiproliferativa e pró-apoptótica contra linhagens de células cancerosas de cólon humano (Caco-2 e HT-29) (WANI et al., 2018).

TABELA 57 - ATIVIDADE CITOTÓXICA IN VITRO DOS EXTRATOS DE *S. macrostachya* CONTRA LINHAGENS DE CÉLULAS TUMORAIS HUMANAS (IC_{50} $\mu\text{g mL}^{-1}$)

Amostras	IC_{50} ($\mu\text{g mL}^{-1}$)		
	3T3	PC-3	SKMEL 103
Extrato em Diclorometano <i>S. macrostachya</i>	20,89	< 0,25	246,6
Extrato em Acetato <i>S. macrostachya</i>	6,02	< 0,25	> 250
Extrato em Etanol <i>S. macrostachya</i>	99,31	102,33	> 250
Doxorrubicina	15,18	0,022	30,19

3T3 - linhagem controle de fibroblastos, célula não tumoral; PC-3 - linhagem de células de câncer de próstata humano metastático andrógeno-independente; SKMEL 103 - linhagem de células de melanoma humano metastático; **Doxorrubicina** - controle positivo;

Os resultados de *S. mauroana* estão demonstrados na tabela 58. O extrato em AcOEt foi considerado inativo ($IC_{50} \geq 100 \mu\text{g mL}^{-1}$) contra PC3 e SKMEL 103, e fracamente ativo contra a linhagem 3T3 ($IC_{50} = 57,28 \mu\text{g mL}^{-1}$). O extrato em EtOH mostrou uma atividade fraca contra as linhagens 3T3 e PC3 ($IC_{50} \sim 90 \mu\text{g mL}^{-1}$), e foi inativo contra SKMEL 103. Por outro lado, o extrato em hexano apresentou uma forte atividade contra todas as linhagens de células testadas ($IC_{50} \leq 10 \mu\text{g mL}^{-1}$). A linhagem mais susceptível foi PC-3 ($IC_{50} < 0,25 \mu\text{g mL}^{-1}$), seguido de SKMEL 103 ($IC_{50} = 3,07 \mu\text{g mL}^{-1}$), e 3T3 ($IC_{50} = 6,84 \mu\text{g mL}^{-1}$). Em comparação com a linhagem controle (3T3, fibroblastos), o extrato em hexano mostrou alta seletividade contra a linhagem PC-3 (próstata). Comparando com o controle positivo o extrato em hexano foi mais ativo contra a linhagem SKMEL-103 (melanoma) e menos ativo contra a linhagem controle (3T3).

Assim como em *S. macrostachya*, **SN25** foi encontrada no extrato em hexano de *S. mauroana*, além do ácido betulínico (**SN18**) o qual é ativo contra várias linhagens de células tumorais, incluindo células de melanoma metastático e de próstata (HORDYJEWSKA, et al., 2019).

TABELA 58 - ATIVIDADE CITOTÓXICA IN VITRO DOS EXTRATOS DAS PARTES AÉREAS DE *S. mauroana* CONTRA LINHAGENS DE CÉLULAS TUMORAIS HUMANAS (CI_{50} $\mu\text{g mL}^{-1}$)

Amostras	CI_{50} ($\mu\text{g mL}^{-1}$)		
	3T3	PC-3	SKMEL 103
Extrato em hexano <i>S. mauroana</i>	$6,84 \pm 0,13$	$< 0,25$	$3,07 \pm 0,18$
Extrato em acetato <i>S. mauroana</i>	$57,28 \pm 0,10$	$103,3 \pm 0,05$	> 250
Extrato em etanol <i>S. mauroana</i>	$93,85 \pm 0,04$	$90,25 \pm 0,08$	> 250
Doxorrubicina	$0,54 \pm 0,141$	$0,20 \pm 0,10$	$4,03 \pm 0,08$

3T3 - linhagem controle de fibroblastos, célula não tumoral; PC-3 - linhagem de células de câncer de próstata humano metastático andrógeno-independente; SKMEL 103 - linhagem de células de melanoma humano metastático; **Doxorrubicina** - controle positivo;

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados do estudo fitoquímico das espécies *Sinningia gerdiana*, *S. macrostachya*, *S. mauroana* e *S. reitzii* evidenciaram a diversidade química presente no gênero. Foram encontradas 37 substâncias sendo duas antraquinonas (**SN1**, **SN2**), onze naftoquinonas (**SN3-SN13**), dois cicloexietanoides (**SN14-SN15**), dois feniletanoides (**SN16-SN17**), sete triterpenos (**SN18-SN24**), dois esteroides (**SN25-SN26**), dois flavonoides (**SN27-SN38**), sete glicosídeos fenólicos (**SN29-SN35**), um sesquiterpeno (**SN36**) e um benzofurano (**SN37**).

Alguns metabólitos se mostraram comuns em diferentes espécies como por exemplo **SN18** que foi encontrada nas raízes de *S. gerdiana* e nas partes aéreas de *S. mauroana*.

Vale ressaltar que os extratos menos polares das espécies estudadas são mais ricos e interessantes para a busca de novas substâncias, demonstrado pelo fato de que todas as substâncias inéditas (**SN3**, **SN7**, **SN9**, **SN10** e **SN11**) apresentadas nesse trabalho foram encontradas nos extratos menos polares. Por outro lado, nos extratos mais polares nota-se uma incidência de glicosídeos fenólicos nas espécies de *Sinningia*, o que já era esperado, uma vez que essas substâncias são marcadores químicos da família Gesneriaceae.

Nas raízes da espécie *S. gerdiana* foram encontrados uma antraquinona e três triterpenos, diferentemente do estudo já realizado com as partes aéreas dessa

espécie que relatou a presença de eticicloexanoides e glicosídeos fenólicos (AMORIM, 2018). As espécies *S. macrostachya* e *S. mauroana*, relatadas pela primeira vez, foram as mais diversificadas quimicamente. Por fim, o estudo com a espécie *S. reitzii* coletada em Santa Catarina, quando comparado com a espécie já estudada coletada no Paraná (SILVA, 2019), mostra que em ambas há predominância de naftoquinonas, mas a espécie do Paraná apresenta uma maior variedade dessas substâncias.

Os resultados biológicos apresentados pelos extratos de *S. mauroana* e de *S. macrostachya* podem ser justificados pela presença de algumas das substâncias isoladas. Os glicosídeos fenólicos presentes nos extratos mais polares (extratos em EtOH e AcOEt) são os principais responsáveis pela atividade antioxidante. Por outro lado, em *S. mauroana* o extrato menos polar (extrato em hexano) continha substâncias, como o ácido betulínico e sitosterol que lhe conferiram atividade citotóxica. Sitosterol também foi encontrado em *S. macrostachya* além do 3-hidroxitirosol o que podem justificar a atividade citotóxica observada nesta espécie.

7 REFERÊNCIAS

- ABDEL-MOTAAL, M., KANDEEL, E. M., ABOU-ELZAHAB, M. A., ELGHAREEB, F. Synthesis and evaluation of antioxidant activity of some new heterocyclic compounds bearing the benzo[B]furan moiety. **European Scientific Journal**, v.13, n.30, p.297-313, 2017.
- ABOUZID, S. F., WAHBA, H. M., ELSHAMY, A., COS, P., MAES, L., APERS, S., PIETERS, L., SHAHAT, A. A. Antimicrobial activity of some *Clerodendrum* species from Egypt, **Natural Product Research**, v.27, p.1032-1036, 2012.
- ACHKAR, M. T., NOVAES, G. M., SILVA, M. J. D., VILEGAS, W. Propriedade antioxidante de compostos fenólicos: Importância na dieta e na conservação de alimentos. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 11, n. 2, p. 398-406, 2013.
- ADISAKWATTANA, S. Cinnamic acid and its derivatives: mechanisms for prevention and management of diabetes and its complications. **Nutrients**, v.9, p.163, 2017.
- AKBAY, P., CALIS, I., ÜNDEGER, Ü., BASARAN, N., BASARAN, A. A. *In vitro* immunomodulatory activity of verbascoside from *Nepeta ucrainica* L. **Phytotherapy Research**, v.16, p.593-595, 2002.
- ALBIERO, A. L. M., SERTIÉ, J. A. A., BACCHI, E. M. Antiulcer activity of *Sapindus saponária* L. in the rat. **Journal of Ethnopharmacology**, v.82, p.41-44, 2002.
- ALVES, C. Q., DAVID, J. M. Métodos para determinação de atividade antioxidante *in vitro* em substratos orgânicos. **Química Nova**, v.33, n.10, p.2202-2210, 2010.

AMINI, A.; LIU, M.; AHMAD, Z. Understanding the link between antimicrobial properties of dietary olive phenolics and bacterial ATP synthase. **International Journal of Biological Macromolecules**, v.101, p.153–164, 2017.

AMORIM, M. S. ***Sinningia hatschbachii* e *S. gerdiana*: Estudo fitoquímico e avaliação das atividades antimicrobiana, antioxidante e citotóxica**. Tese (Doutorado em Química) – Setor de Ciências Exatas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2018.

AMORIM, M. S.; SERAIN, A. F.; SALVADOR, M. J.; STEFANELLO, M. E. A. Chemical constituents of *Sinningia hatschbachii*. **Natural Product Communications**, v. 11, n. 12, p. 1763-1764, 2017.

ANUNCIAÇÃO, K. F., SOUSA, L. R. D., AMPARO, T. R., SOUZA, G. H. B., VIEIRA, P. M. A., BREGUEZ, G. S., DOS SANTOS, V. M. R., MELO, T. M. S. Avaliação da atividade antioxidante e fenóis totais dos óleos extraídos das sementes de *Moringa oleifera* Lam. **Revista Virtual de Química**, v.12, n.1, p.148-154, 2020.

APG IV. An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants. The Linnean Society of London, **Botanical Journal of the Linnean Society**, v. 181, p. 1-20, 2016.

ARAUJO, A. O., CHAUTEMS, A. A new species of *Sinningia* (Gesneriaceae) and additional floristic data from Serra dos Carajás, Pará, Brazil, **Phytotaxa**, v.227, p.158-166, 2015

ARAUJO, A. O.; CHAUTEMS, A.; FERREIRA, G. E. 2015. **Gesneriaceae in Lista de Espécies da Flora do Brasil**. Jardim Botânico do Rio de Janeiro [Online]. Disponível em: <http://floradobrasil.jbrj.gov.br/jabot/floradobrasil/FB119>. Acesso em setembro de 2020.

ARAUJO, A.O.; CHAUTEMS, A. 2015. ***Sinningia* in Lista de Espécies da Flora do Brasil**. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/jabot/floradobrasil/FB7879>>. Acesso em setembro de 2020.

AWAD, A. B., CHEN, Y. C., FINK, C. S., HENNESSEY, T. β -sitosterol inhibits HT-29 human colon cancer cell growth and alters membrane lipids. **Anticancer Research** v. 16, p. 2797–2804, 1996.

AWAD, A. B.; BURR, A. T.; FINK, C. S. Effect of resveratrol and β -sitosterol in combination on reactive oxygen species and prostaglandin release by PC-3 cells. **Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids**. v. 72, n. 3, p. 219-226, 2005.

AWOLOLA, G. V., KOORBANALLY, N. A., CHENIA, H., SHODE, F. O., BAIJNATH, H. Antibacterial and anti-biofilm activity of flavonoids and triterpenes isolated from the extracts of *Ficus sansibarica* warb. subsp. *sansibarica* (Moraceae) extracts. **African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines**, v. 11, n. 3, p. 124-131, 2014

AZEVEDO, R. N. **Bioprospecção de metabólitos secundários bioativos de fungos endofíticos associados à *Carapichea ipecacuanha* (Rubiaceae)**. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia), Universidade Federal de Ouro Preto. Ouro Preto (MG), 2020.

BABULA, P., ADAM, V., HAVEL, L., KIZEK, R. Noteworthy secondary metabolites naphthoquinones – their occurrence, pharmacological properties and analysis. **Current Pharmaceutical Analysis**, v. 5, n.1, p. 47-68, 2009.

BAKER, D. H. A., RADY, H. M. Bioassay-guided approach employed to isolate and identify anticancer compounds from *Physalis peruviana* calyces. **Plant Archives**, v. 20, p. 3285-3291, 2020.

BARBOSA, F. L., MORI, L. S., RIVA, D., STEFANELLO, M. E. A., ZAMPRONIO, A. R. Antinociceptive and anti-inflammatory activities of the ethanolic extract, fractions and 8-methoxylapachenol from *Sinningia allagophylla* Tubers. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 113, p. 1-7, 2013.

BARDAKCI, H., SKAL TSA, H., MILOSEVIC-IFANTIS, T., LAZARI, D., HADJIPAVLOU-LITINA, D., YESILADA, E., KIRMIZIBEKMEZ, H. Antioxidant activities of *Scutellaria* taxa and bioactive phytoconstituents from *Scutellaria hastifolia* L. **Industrial Crops and Products**, v. 77, p. 196-203, 2015.

BATTA, A. K., XUAB, G., HONDA, A., MIYAZAKI, T., SALEN, G. Stigmasterol reduces plasma cholesterol levels and inhibits hepatic synthesis and intestinal absorption in the rat. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 55, n. 3, p. 292-299, 2006.

BAUM, H. V., MARRE, R. Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* and therapeutic implications. **International Journal of Medical Microbiology**, v. 295, p. 503-511, 2005.

BELMONTE-RECHE, E., MARTINEZ-GARCIA, M., PENALVER, P., GOMEZ-PEREZ, V., LUCAS, R., GAMARRO, F., MARIA PEREZ-VICTORIA, J., CARLOS MORALES, J. Tyrosol and hydroxytyrosol derivatives as antitrypanosomal and antileishmanial agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v.119, p.132–140, 2006.

BENINGER, C. W., HALL, J. C. Allelopathic activity of luteolin-7-O- β -glucuronide isolated from *Chrysanthemum morifolium* L. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 33, p.103-111, 2005.

BERTANHA, C. S., GIMENEZ, V. M. M., FURTADO, R. A., TAVARES, D. C., CUNHA, W. R., SILVA, M. L. A., JANUARIO, A. H., BORGES, A., KAWANO, D. F., PARREIRA, R. L. T., PAULETTI, P. M. Isolation, *in vitro* and *in silico* evaluation of phenylethanoid glycoside from *Arrabidaea brachypoda* as lipoxygenase inhibitor. **Journal of Brazilian Chemical Society**, v. 31, n.4, p.849-855, 2020.

BIAN, J., XU, L., DENG, B., QIAN, X., FAN, J., YANG, X., LIU, F., XU, X., GUO, X., LI, X., SUN, H., YOU, Q., ZHANG, X. Synthesis and evaluation of (\pm)-dunnione and its *ortho*-quinone analogues as substrates for NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 (NQO1). **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v.25, p.1244–1248, 2015.

BISOGNO, F., MASCOTI, L., SANCHEZ, C., GARIBOTTO, F., GIANNINI, F., KURINA-SANZ, M., ENRIZ, R. Structure-antifungal activity relationship of cinnamic acid derivatives. **Journal of Agriculture and Food Chemistry**, v.55, n.26, p.10635-10640, 2007.

BORROTO, J.; COLL, J.; RIVAS, M.; BLANCO, M.; CONCEPCIÓN, O.; TANDRÓN, Y. A.; HERNÁNDEZ, M.; TRUJILLO, R. Anthraquinones from *in vitro* root culture of *Morinda royoc* L. **Plant Cell Tissue and Organ Culture**, v. 94, p. 181-187, 2008.

- BOUDOUKHA, C.; BOURICHE, H.; ELMASTAS, M.; AKSIT, H.; KAYIR, O.; GENC, N.; SENATOR, A. Antioxidant activity of polyphenolic leaf extract from *Santolina chamaecyparissus* L. (Asteraceae) and the isolated luteolin-7-O-glucoside. **Journal of Pharmaceutical Research International**, v. 22, n. 3, p. 1-12, 2018.
- BRAHMACHARI, G. Natural products in drug discovery: impacts and opportunities - An assessment. **Bioactive Natural Products**, p.1-199, 2011.
- BRANDÃO, H. N., DAVID, J. P., COUTO, R. D., NASCIMENTO, J. A. P., DAVID, J. M. Química e farmacologia de quimioterápicos antineoplásicos derivados de plantas. **Química Nova**, v. 33, n. 6, p. 1359-1369, 2010.
- BRANEN, A. L. **Introduction to the use of antimicrobials**, New York: Marcel Dekker, 1993.
- BROWN, D. G.; LIANG, G.; SY, L. Terpenoids from the seeds of *Artemisia annua*. **Phytochemistry**, v. 64, p. 303-323, 2003.
- CABEZAS, J.A., CICCIO, J.F., HIDALGO, G., ECHANDI, G. Synthesis and antibacterial activity of jacaranone and ester side chain analogs. **Revista Latinoamericana de Química**, v.22, p.49-52, 1991.
- CAI, X., LUO, X., ZHOU, J., HAO, X. Quinones from *Chirita eburnea*. **Journal of Natural Products**, v.68, p.797-799, 2005.
- CAPASSO, A., DI GIANNUARIO, A., PIERETTI, S., NICOLETTI, M. Platelet aggregation induced by calceolarioside A *in vitro*: role of platelet intracellular calcium. **Planta Medica**, v.59, n.4, p.337-339, 1993.
- CAPASSO, R., EVIDENTE, A., AVOLIO, S., SOLLA, F. A Highly convenient synthesis of hydroxytyrosol and its recovery from agricultural waste waters. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v.47, p.1745-1748, 1999.
- CARVALHO, O. V., OLIVEIRA, F. S., SARAIVA, G. L., BOTELHO, C. V., FERREIRA, H. C. C., SANTOS, M. R., SILVA JÚNIOR, A., ALMEIDA, M. R. Potencial antiviral da quercetina sobre o parvovírus canino. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 65, n. 2, p. 353- 358, 2013.
- CASIDA, J.E., XU, H., ZHANG, N. Insecticides in chinese medicinal plants: survey leading to jacaranone, a neurotoxicant and glutathione-reactive quinol. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v.51, p.2544-2547, 2003.
- CASTELLANO, J. M.; GUINDA, A.; DELGADO, T.; RADA, M.; CAYUELA, J. A. biochemical basis of the antidiabetic activity of oleanolic acid and related pentacyclic triterpenes. **Diabetes**, v. 62, p. 1791-1799, 2013.
- CHABNER, B. A. et al. **Agentes Citotóxicos**. In: As Bases Farmacológicas da Terapêutica. Goodman & Gilman. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, p. 2079, 2012.
- CHANG, C.-Y.; HUANG, I.-T.; SHIH, H.-J.; CHANG, Y.-Y.; KAO, M.-C.; SHIH, P.-C.; HUANG, C.-J. Cluster of differentiation 14 and toll-like receptor 4 are involved in the anti-inflammatory effects of tyrosol. **Journal of Functional Foods** , v.53, p.93-104, 2019.
- CHATURVEDULA, V.S.P.; PRAKASH, I. Isolation of stigmasterol and β -sitosterol from the dichloromethane extract of *Rubus suavissimus*. **International Current Pharmaceutical Journal**. v.1, n.9, p. 239-242, 2012.

- CHAUTEMS A. Gesneriaceae. In: Zuloaga FO, Morrone O, Belgrano M. (eds.) Catálogo de las Plantas Vasculares del Cono Sur. **Monographs in Systematic Botany from the Missouri Botanical Garden**. v.107, p. 2338-2345, 2008.
- CHAUTEMS, A. Gesneriaceae. In: WANDERLEY, M. G. L.; SHEPHERD, G. J.; GIULIETTI, A. M.; MELHEM T. S. (Ed.). **Flora fanerogâmica do estado de S. Paulo**. São Paulo: Instituto de Botânica, p. 75-104, 2003.
- CHAUTEMS, A.; DUTRA, V. F.; FONTANA, A. P.; PEIXOTO, M.; PERRET, M.; ROSSINI, J. Three new species of *Sinningia* (Gesneriaceae) endemic to Espírito Santo, Brazil. **Candollea**, v. 74, n. 1, p. 33-42, 2019.
- CHENG, S., CHUNG, M., LIN, C., WANG, Y., CHANG, S. Phytochemicals from *Cunninghamia konishii* Hayata act as antifungal agentes. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v.60, p.124–128, 2012.
- CHIRUVELLA, K. K., MOHAMMED, A., DAMPURI, G., GHANTA, R. G., RAGHAVAN, S. C. Phytochemical and antimicrobial studies of methyl angolensate and luteolin-7-O-glucoside isolated from callus cultures of *Soymida febrifuga*. **International Journal of Biomedical Science**, v.3, n.4, p.269-278, 2007.
- CHO, Y., PARK, J., CHO, S. Anti-inflammatory and anti-oxidative effects of luteolin-7-O-glucuronide in LPS-stimulated murine macrophages through TAK1 inhibition and Nrf2 activation. **International Journal of Molecular Sciences**, v.21, n.6, p.2007, 2020.
- CHULUUNBAATAR, E., SODNOMTSEREN, P., CHIMEDTSEREN, C., BATSUREN, G., DULAMJAV, B. Isolation of two flavonoids and manitol from *Lagotis integrifolia* (Willd.) Schichk (Scrophulariaceae). **Central Asian Journal of Medical Sciences**, v.3, n.2, p.167-172, 2017.
- COMINI, L. R., MONTOYA, S. C. N., PÁEZ, P. L., ARGÜELLO, G. A., ALBESA, I., CABRERA, J. L. Antibacterial activity of anthraquinone derivatives from *Heterophyllaea pustulata* (Rubiaceae). **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 102, p. 108-114, 2011.
- D'ANGELO, S., MANNA, C., MIGLIARDI, V., MAZZONI, O., MORRICA, P., CAPASSO, G., PONTONI, G., GALLETTI, P., ZAPPIA, V. Pharmacokinetics and metabolism of hydroxytyrosol, a natural antioxidant from olive oil. **Drug Metabolism and Disposition**, v.29, n.11, p.1492-1498, 2001.
- DAI, J., MUMPER, R. J., Plant phenolics: extraction, analysis and their antioxidant and anticancer properties. **Molecules**, v. 15, p. 7313-7352, 2010.
- DAIS, P.; PLESSEL, R.; WILLIAMSON, K.; HATZAKIS, E. Complete ¹H and ¹³C NMR assignment and ³¹P NMR determination of pentacyclic triterpenic acids. **Analytical Methods**, v. 9, p.949-957, 2017.
- DAMTOFT, S.; JENSEN, S. R. Three phenylethanoid glucosides of unusual structure from *Chirita sinensis* (Gesneriaceae). **Phytochemistry**, v. 37, n. 2, p. 441-443, 1994.
- DE MARINO, S.; FESTA, C.; ZOLLO, F.; INCOLLINGO, F.; RAIMO, G.; EVANGELISTA, G.; IORIZZI, M. Antioxidant activity of phenolic and phenylethanoid glycosides from *Teucrium polium* L. **Food Chemistry**, v. 133, p. 21-28, 2012.
- DIDRY, N., SEIDEL, V., DUBREUIL, L., TILLEQUIN, F., BAILLEUEL, F. Isolation and antibacterial activity of phenylpropanoic derivatives from *Ballota nigra*. **Journal of Ethnopharmacology**, v.67, n.2, p.197-202, 1999.

DOLAN, M. E., FRYDMAN, B., THOMPSON, C. B., DLAMOND, A. M., GARBLRAS, B. J., SAFE, A. R., BECK, W. T., MARTON, L. J. Effects of 1,2-naphthoquinones on human tumor cell growth and lack of cross-resistance with other anticancer agents. **Anticancer Drugs**, v.9, p.437-448, 1998.

DUCHOWICZ, P. R., BENNARDI, D. O., BACELO, D. E., BONIFAZI, E. L., RIOS-LUCI, C., PADRÓN, J. M., BURTON, G., MISICO, R. I. QSAR on antiproliferative naphthoquinones based on a conformation-independent approach. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v.77, p.176-184, 2014.

EE, G.C., WEN, Y.P., SUKARI, M.A., GO, R., LEE, H.L. A new anthraquinone from *Morinda citrifolia* roots. **Natural Product Research**, v.23, p.1322–1329, 2009.

EKMEKCIOGLU, C., FEYERTAG, J., MARKTL, W. Cinnamic acid inhibits proliferation and modulates brush border membrane enzyme activities in Caco-2 cells. **Cancer Letters**, v.128, p.137-144, 1998.

EL-NAJJAR, N., GALI-MUHTASIB, H., KETOLA, R. A., VUORELA, P., URTTI, A., VUORELA, H. The chemical and biological activities of quinones: overview and implications in analytical detection. **Phytochemistry Reviews**, v.10, p.353-370, 2011.

ENCALADA, M. A., REHECHO, S., ANSORENA, D., ASTIASARAN, I., CAVERO, R. Y., CALVO, M. I. Antiproliferative effect of phenylethanoid glycosides from *Verbena officinalis* L. on colon cancer cell lines. **LWT - Food Science and Technology**, v.63, n.2, p.1016-1022, 2015.

ERAZO, S., ROCCO, G., ZALDIVAR, M., DELPORTE, C., BACKHOUSE, N., CASTRO, C., BELMONTE, E., DELLE-MONACHE, F., GARCIA, R. Active metabolites from *Dunalia spinosa* resinous exudates. **Zeitschrift für Naturforschung**, v. 63, p. 492– 496, 2008.

FERREIRA, G. E., FERREIRA, P. M. A., CHAUTEMS, A., WAECHTER, J. L. Subtropical species of *Sinningia* (Gesneriaceae): Distribution patterns and limiting environmental factors. **Flora**, v.222, p.86-95, 2016.

FUTURO, D. O., FERREIRA, P. G., NICOLETTI, C. D., SANTOS, L. P. B., SILVA, F. C., ROZENTAL, S., FERREIRA, V. F. The antifungal activity of naphthoquinones: an integrative review. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v.90, p.1187-1214, 2018.

GABAY, O., SANCHEZ, C., SALVAT, C., CHEVY, F., BRETON, M., NOURISSAT, G., WOLF, C., JACQUES, C., BERENBAUM, F. Stigmasterol: a phytosterol with potential antiosteoarthritic properties. **Osteoarthritis Cartilage**, v. 18, n. 1, p. 106-16, 2010.

GAO, H., CUI, Y., KANG, N., LIU, X., LIU, Y., ZOU, Y., ZHANG, Z., LI, X., YANG, S., LI, J., WANG, C., XU, Q., CHEN, X. Isoacteoside, a dihydroxyphenylethyl glycoside, exhibits anti-inflammatory effects through blocking toll-like receptor 4 dimerization. **British Journal of Pharmacology**, v.174, p.2880-2896, 2017.

GARCÍA, M. D., SÁENZ, M. T., GÓMEZ, M. A., FERNÁNDEZ, M. A. Topical antiinflammatory activity of phytosterols isolated from *Eryngium foetidum* on chronic and acute inflammation models. **Phytotherapy Research**, v. 13 n. 1, p. 78–80, 1999.

- GARG, A., GARG, S., ZANEVELD, L. J., SINGLA, A. K. Chemistry and pharmacology of the *Citrus* bioflavonoid hesperidin. **Phytotherapy Research**, v. 15, n. 8, p. 655–669, 2001.
- GENG, F., YANG, L., CHOU, G., WANG, Z. Bioguided isolation of angiotensin converting enzyme inhibitors from the seeds of *Plantago asiatica* L, **Phytotherapy Research**, v.24, p.1088-1094, 2010.
- GHEORGHEOSU, D.; DUICU, O.; DEHELEAN, C.; SOICA, C.; MUNTEAN, D. Betulinic acid as a potent and complex antitumor phytochemical: a minireview. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, v. 14, n. 7, p. 936-945, 2014.
- GHOSH, S., SARMA, M. D., PATRA, A., HAZRA, B. Anti-inflammatory and anticancer compounds isolated from *Vertilago madraspatana* Gaertn., *Rubia cordifolia* Linn. and *Lantana câmara* Linn. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 62, p. 1158-1166, 2010.
- GIORDANO, F., BETTINI, R., DONINI, C., GAZZANIGA, A., CAIRA, M. R., ZHANG, G. G. Z., GRANT, D. J. W. Physical properties of parabens and their mixtures: solubility in water, thermal behavior, and crystal structures. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.88, n.11, p.1210-1216, 1999.
- GOBBO-NETO, L., LOPES, N.P. Plantas medicinais: fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários. **Química Nova**, v.30, p.374-381, 2007.
- GOMES, A. R. Q., BRÍGIDO, H. P. C., VALE, V. V., BARBOSA, J. C., PERCÁRIO, S., DOLABELA, M. F. Antimalarial potential of quinones isolated from plants: an integrative review. **Research, Society and Development**, v.10, n.2, e38210212507, 2021.
- GÓMEZ, M. A., GARCÍA, M. D., SÁENZ, M. T. Cytostatic activity of *Achillea ageratum* L. **Phytotherapy Research**, v. 15, n. 7, p. 633–634, 2001.
- GONZÁLEZ-COLOMA, A., VALENCIA, F., MARTÍN, N., HOFFMANN, J. J., HUTTER, L., MARCO, J. A., REINA, M. Silphinene sesquiterpenes as model insect antifeedants. **Journal of Chemical Ecology**, v.28, n.1, p.117-129, 2002.
- GOODARZI, S., TABATABAEI, M. J., JAFARI, R. M., SHEMIRANI, F., TAVAKOLI, S., MOFASSERI, M., TOFIGHI, Z. *Cuminum cyminum* fruits as source of luteolin- 7-O-glucoside, potent cytotoxic flavonoid against breast cancer cell lines. **Natural Product Research**, v. 34, p.1602-1606, 2020.
- GRAPHPAD PRISM, version 5.00; **Intuitive Software for Science**, San Diego, 2007.
- GU, J., WANG, Y., FRANZBLAU, S. G., MONTENEGRO, G., YANG, D., TIMMERMAN, B. N. Antitubercular constituents of *Valeriana laxiflora*. **Planta Medica**, v. 70, p.509-514, 2004.
- GUNTHER, H., JIKELI, G. ¹H Nuclear magnetic resonance spectra of cyclic monoenes: hydrocarbons, ketones, heterocycles and benzo derivatives. **Chemical Reviews**, v.77, n.4, p.599-637, 1977.
- HALLIWELL, B., GUTTERIDGE, J. M. C. **Free radicals in biology and medicine**, Oxford: Oxford, University Press, 1998.

HARPUT, U. S., GENC, Y., SARACOGLU, I. Cytotoxic and antioxidative activities of *Plantago lagopus* L. and characterization of its bioactive compounds. **Food and Chemical Toxicology**, v.50, p.1554-1559, 2012.

HEILMANN, J.; ÇALIS, I.; KIRMIZIBEKMEZ, H.; SCHUHLY, W.; HARPUT, S.; STICHER, O. Radical scavenger activity of phenylethanoid glycosides in FMLP stimulated human polymorphonuclear leukocytes: structure-activity relationships. **Planta Medica**, v.66, p. 746-748, 2000.

HIRUKAWA, M., ZHANG, M., ECHENIQUE-DIAZ, L. M., MIZOTA, K., OHDACHI, S. D., BEGUÉ-QUIALA, G., DELGADO-LABANINO, J. L., GÁMEZ-DÍEZ, J., ALVAREZ-LEMUS, J., MACHADO, L. G., NÚÑEZ, M. S., SHIBATA, T., KIGOSHI, H., KITA, M. Isolation and structure-activity relationship studies of jacaranones: Anti-inflammatory quinoids from the Cuban endemic plant *Jacaranda arborea* (Bignoniaceae). **Tetrahedron Letters**, v.61, 152005, 2020.

HORDYJEWSKA, A.; OSTAPIUK, A.; HORESKA, A.; KURZEPA, J. Betulin and betulinic acid: triterpenoids derivatives with a powerful biological potential. **Phytochemistry Reviews**, v. 18, n. 3, p. 929-951, 2019.

HU, C., KITTS, D. D. Luteolin and luteolin-7-O-glucoside from *dandelion* flower suppress iNOS and COX-2 in RAW264.7 cells. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v.265, p.107-113, 2004.

HU, T., HE, X., JIANG, J., XU, X. Hydroxytyrosol and its potential therapeutic effects. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 62, p.1449-1455, 2014.

HUNYADI, A. The mechanism(s) of action of antioxidants: From scavenging reactive oxygen/nitrogen species to redox signaling and the generation of bioactive secondary metabolites. **Medicinal Research Reviews**, v. 39, p. 2505-2533, 2019.

ICHIKAWA, K., KITAOKA, M., TAKI, M., TAKAISHI, S., IJIMA, Y., BORIBOON, M., AKIYAMA, T. Retrodihydrochalcones and homoisoflavones isolated from Thai medicinal plant *Dracaena loureiri* and their estrogen agonist activity. **Planta Medica**, v.63, p.540-543, 1997.

INCA. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, Ministério da Saúde. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>>. Acesso em 2020.

INOUE, K.; UEDA, S.; NAYESHIRO, H.; MORITOME, N.; INOUE, H. Biosynthesis of naphthoquinones and anthraquinones in *Streptocarpus dunnii* cell cultures. **Phytochemistry**, v. 23, n. 2, p. 312-318, 1984.

ITOIGAWA, M., ITO, C., TAN, H. T.-W., OKUDA, M., TOKUDA, H., NISHIRO, H., FURUKAWA, H. Cancer chemopreventive activity of naphthoquinones and their analogs from *Avicennia* plants. **Cancer Letters**, v.174, p.135-139, 2001.

JACOBSEN, N. E. **NMR Spectroscopy Explained: Simplified Theory, Applications and Examples for Organic Chemistry and Structural Biology**. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, 2007.

JANSEN, P. J., LUTJOHANN, D., ABILDAYEVA, K., VANMIERLO, T., PLOSCH, T., PLAT, J., VON-BERGMANN, K., GROEN, A. K., RAMAEKERS, F. C., KUIPERS, F., MULDER, M. Dietary plant sterols accumulate in the brain. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1761, p. 445-453, 2006.

JENSEN, S.R. Caffeoyl phenylethanoide glycosides in *Sanango racemosum* and in the Gesneriaceae. **Phytochemistry**, v. 43, n. 4, p. 777-783, 1996.

JIN, Z., GAO, N., ZHOU, D., CHI, M., YANG, X., XU, J. The extracts of Fructus Akebiae, a preparation containing 90% of the active ingredient hederagenin: serotonin, norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v.100, p.431–439, 2012.

JOSHI, B. S.; SINGH, K.L.; ROY, R. Complete assignments of ^1H and ^{13}C NMR spectra of the pentacyclic triterpene hederagenin from *Nigella sativa* Linn. **Magnetic Resonance in Chemistry**, v. 37, p. 295-298, 1999.

KAGAWA, D., JOKURA, H., OCHIAI, R., TOKIMITSU, I., TSUBONE, H. The sedative effects and mechanism of action of cedrol inhalation with behavioral pharmacological evaluation. **Planta Medica**, v.69, p.637-641, 2003.

KARTBAEVA, E. B., DONALD, G. R., SAKIPOVA, Z. B., IBRAGIMOVA, L. N., BEKBOLATOVA, E. N., TERNYNKO, I. I., FERNANDES, P. D., BOYLAN, F. Antinociceptive activity of *Cistanche salsa* stolons, growing in the Republic of Kazakhstan, **Revista Brasileira de Farmacognosia** v.27, p.587-591, 2017.

KASHIWADA, Y.; HASHIMOTO, F.; CONSENTINO, L. M.; CHEN, C.; GARRETT, P. E.; LEE, K. Betulinic acid and dihydrobetulinic acid derivatives as potent anti-HIV agents. **Journal of Medicinal Chemistry**, v.39, n. 5, p. 1016-1017, 1996.

KAWADA, T.; ASANO, R.; MAKINO, K.; SAKUNO, T. Synthesis of conandroside: a dihydroxyphenyl glycoside from *Conandron ramaidioides*. **European Journal of Organic Chemistry**, p. 2723-2727, 2000.

KAWASAKI, Y., GODA, Y., YOSHIHARA, K. The Mutagenic constituents of *Rubia tinctorum*. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 40, n. 6, p. 1504-1509, 1992.

KHAMBAY, B. P. S., BATTY, D., JEWESS, P. J., BATEMAN, G. L., HOLLOMON, D. W. Mode of action and pesticidal activity of the natural product dunnione and of some analogues. **Pest Management Science**, v.59, p.174-182, 2003.

KHAMBAY, B. P. S.; BATTY, D.; CAHILL, M.; DENHOLM, I. Isolation, characterization, and biological activity of naphthoquinones from *Calceolaria andina* L. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 47, n. 2, p. 770-775, 1999.

KHONG, D. T., JUDEH, Z. M. A. Short synthesis of phenylpropanoid glycosides calceolarioside B and eutigoside-A. **Tetrahedron Letters**, v. 58, n. 1, p. 109–111, 2017.

KHWAZA, V.; OYEDEJI, O. O.; ADERIBIGBE, B. A. Antiviral activities of oleanolic acid and its analogues. **Molecules**, v. 23, n. 9, 2300, 2018.

KIM, D., HAN, K., CHUNG, I., KIM, D., KIM, S., KWON, B., JEONG, T., PARK, M., AHN, E., BAEK, N. Triterpenoids from the flower of *Campsis grandiflora* K. Schum as human Acyl-CoA: cholesterol acyltransferase inhibitors. **Archives of Pharmacal Research**, v. 28, n.5, p.550-556, 2005.

KIM, D., KIM, H., WOO, E., KWON, D., KIM, M., CHAE, S., CHAE, H. Protective effect of calceolarioside on adriamycin-induced cardiomyocyte toxicity. **European Journal of Pharmacology**, v.541, p.24-32, 2006.

KIM, D., YO, K., BAE, E., PARK, H., CHOI, J. Metabolism of kalopanaxsaponin B and H by human intestinal bacterial and antidiabetic activity of their metabolites. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v.21, n.4, p.360-365, 1998.

- KIM, S.; LEE, H.; LEE, S.; YOON, Y.; CHOL, K. Antimicrobial action of oleanolic acid on *Listeria monocytogenes*, *Enterococcus faecium*, and *Enterococcus faecalis*. **PLoS One**, v. 10, n.3, e0118880, 2015.
- KIRMIZIBEKMEZ, H., KÚSZ, N., KARACA, N., DEMIRCI, F., HOHMANN, J. Secondary metabolites from the leaves of *Digitalis viridiflora*. **Natural Product Communications**, v. 12, n. 1, p. 59-61, 2017.
- KISIEL, W.; ZIELINSKA, K. Sesquiterpenoids and phenolics from *Lactuca perennis*. **Fitoterapia**, v. 71, p.86-87, 2000.
- KOO, K. A., SUNG, S. H., PARK, J. H., KIM, S. H., LEE, K. Y., KIM, Y. C. *In vitro* neuroprotective activities of phenylethanoid glycosides from *Callicarpa dichotoma*, *Planta Medica*, v.71, n.8, p.778-780, 2005.
- KWIT, M., ROZWADOWSKA, M. D., GAWRONSKI, J., GRAJEWSKA, A. Density functional theory calculations of the optical rotation and electronic circular dichroism: the absolute configuration of the highly flexible trans-isocytoxazone revised. **Journal of Organic Chemistry**, v.74, n.21, p.8051-8063, 2009.
- LEE, G., HYUN, K., KANG, Y. Anti-inflammatory modulating effect of rengyolone in rat. **Biomedical Science Letters**, v.25, p.54-59, 2019.
- LEE, J. Y., LEE, J. G., SIM, S. S., WHANG, W.-K., KIM, C. J. Anti-asthmatic effects of phenylpropanoid glycosides from *Clerodendron trichotomum* leaves and *Rumex gmelini* herbes in conscious guinea pigs challenged with aerosolized ovalbumin. **Phytomedicine**, v.18, p.134-142, 2011.
- LEE, K., SOHN, I., PARK, H., KIM, D., JUNG, G., PARK, K. Essential moiety for antimutagenic and cytotoxic activity of hederagenin monodesmosides and bisdesmosides isolated from the stem Bark of *Kalopanax pictus*. **Planta Medica**, v.66, p.329-332, 2000.
- LEE, S. G., KIM, S. I., AHN, Y. J., KIM, J. B., LEE, B. Y. Effectiveness of carvacrol derived from *Thujopsis dolabrata* var. *hondai* Sawdust against *Thecodiplosis japonensis* (Diptera: Cecidomyiidae). **Pesticide Science**, v.49, p.119-124, 1997.
- LI, C., DAI, Y., ZHANG, S., DUAN, Y., LIU, M., CHEN, L., YAO, X. Quinoid glycosides from *Forsythia suspensa*. **Phytochemistry**, v. 104, p. 105-113, 2014.
- LI, M., ZHOU, L., YANG, D., LI, T., LI, W. Biochemical composition and antioxidant capacity of extracts from *Podophyllum hexandrum* rhizome. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 12, p. 263, 2012.
- LIANG, Z., XU, H., TIAN, Y., GUO, M., SU, X., GUO, C. Design synthesis and antifungal activity of novel benzofuran-triazole hybrids. **Molecules**, v.21, n.6, p.732, 2016.
- LIM, J., PARK, J. H., BUDESINSKY, M., KASAL, A., HAN, Y., KOO, B., LEE, S., LEE, D. Antimutagenic constituents from the thorns of *Gleditsia sinensis*. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 53, n. 5, p. 561-564, 2005.
- LIN, L.; PAI, Y.; TSAI, T. Isolation of luteolin and luteolin-7-O-glucoside from *Dendranthema morifolium* Ramat Tzvel and their pharmacokinetics in rats. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 63, p. 7700-7706, 2015.

LIU, M., TENG, C., WU, T. Constituents from *Rubia ustulata* Diels and *R. yunnanensis* Diels and their antiplatelet aggregation activity. **Journal of the Chinese Chemical Society**, v. 49, p. 1025-1030, 2002.

LITESCU, S. C., EREMIA, S. A. V., TACHE, A., VASILESCU, I., RADU, G. L. The use of oxygen radical absorbance capacity (ORAC) and trolox equivalent antioxidant capacity (TEAC) assays in the assessment of beverages antioxidant properties. **Processing and Impact on Antioxidants in Beverages**, p. 245-251, 2014.

LIU, X., SU, C., SHIJIN, Y., ZHINAN, M. Effects of Dragon's blood resin and its component loureirin B on tetrodotoxin-sensitive voltage-gated sodium currents in rat dorsal root ganglion neurons. **Science in China. Series C, Life Sciences** v.47, p.340-348, 2004.

LIU, Y., WANG, C., WANG, G., SUN, Y., DENG, Z., CHEN, L., CHEN, K., TICKNER, J., KENNY, J., SONG, D., ZHANG, Q., WANG, H., CHEN, Z., ZHOU, C., HE, W., XU, J. Loureirin B suppresses RANKL-induced osteoclastogenesis and ovariectomized osteoporosis via attenuating NFATc1 and ROS activities. **Theranostics**, v.9, n.16, p.4648-4662, 2019.

LOIZZO, M. R., TUNDIS, R., MENICHINI, F., SAAB, A. M., STATTI, G. A., MENICHINI, F. Antiproliferative effects of essential oils and their major constituents in human renal adenocarcinoma and amelanotic melanoma cells. **Cell Proliferation**, v.41, n.6, p.1002-1012, 2010.

LOMBA, L. A.; VOGT, P. H.; SOUZA, V. E. P.; LEITE-AVALCA, M. C. G.; VERDAN, M. H.; STEFANELLO, M. E. A.; ZAMPRONIO, A. R. A naphthoquinone from *Sinningia canescens* inhibits inflammation and fever in mice. **Inflammation**, v. 40, p. 1051-1061, 2017.

LOPES, R. M., OLIVEIRA, T. T., NAGEM T. J., PINTO, A. S. Flavonoides. **Biotecnologia Ciência & Desenvolvimento**, v. 4, n. 14, 2010.

LOZADA-LECHUGA, J., VILLARREAL, M. L., FLINIAUX, M., BENSADDEK, L., MESNARD, F., GUTIÉRREZ, M. C., CARDOSO-TAKETA, A. T. Isolation of jacaranone, a sedative constituent extracted from the flowers of the Mexican tree *Ternstroemia pringlei*. **Journal of Ethnopharmacology**, v.127, p.551-554, 2010.

LU, S., GUAN, J., HUANG, Y., PAN, Y., YANG, W., LAN, H., HUANG, S., HU, J., ZHAO, G., Experimental study of antiatherosclerosis effects with hederagenin in rats. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v.2015, 456354, 2015.

MACHADO, M. A. V. **Organismos Marinhos como Fonte de Novos Fármacos**. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas), Universidade de Lisboa. Lisboa, 2019.

MADEO, J., ZUBAIR, A., MARIANNE, F. A review on the role of quinones in renal disorders. **SpringerPlus**, v.2, 139, 2013.

MAJESTER-SAVORNIN, B., ELIAS, R., DIAZ-LANZA, A. M., BALANSARD, G., GASQUET, M., DELMAS, F. Saponins of the Ivy Plant, *Hedera helix*, and their leishmanicidal activity. **Planta Medica**, v.57, n.3, p.260-262, 1991.

MARTINEZ-KLIMOVA, E., RODRÍGUES-PENÃ, K., SÁNCHEZ, S. Endophytes as sources of antibiotics. **Biochemical Pharmacology**, v. 134, p. 1-17, 2017.

MAYER, F. L., WILSON, D., HUBE, B. *Candida albicans* pathogenicity mechanisms. **Virulence**, v. 4, p. 119-128, 2013.

MCGOWAN, J. E. Resistance in nonfermenting Gram-negative bacteria: multidrug resistance to the maximum. **The American Journal of Medicine**, v. 119, p. 29-36, 2006.

MIYASE, T., ISHINO, M., AKAHORI, M. C., UENO, A., OHKAWA, Y., TANIZAWA, H. Phenylethanoid glycosides from *Plantago asiatica*, **Phytochemistry**, v.30, p.2015-2018, 1991.

MOLLER, M., CLARK, J. L. The state of molecular studies in the family Gesneriaceae: A review. **Selbyana**, v.31, n.2, p-95-125, 2013.

MOON, E. J., LEE, Y. M., LEE, O. H., LEE, M. J., LEE, S. K., CHUNG, M. H., PARK, Y. I., SUNG, C. K., CHOI, J. S., KIM, K., W. A novel angiogenic factor derived from *Aloe vera* gel: β -sitosterol, a plant sterol. **Angiogenesis**, v. 3, p. 117– 123, 1999.

MORAIS, T. R.; ROMOFF, P.; FÁVERO, O. A.; REIMÃO, J. Q.; LOURENÇO, W. C.; TEMPONE, A. G.; HRISTOV, A. D.; DI SANTI, S. M.; LAGO, J. H. G.; SARTORELLI, P.; FERREIRA, M. J. P. Anti-malarial, anti-trypanosomal, and anti-leishmanial activities of jacaranone isolated from *Pentacalia desiderabilis* (Vell.) Cuatrec. (Asteraceae). **Parasitology Research**, v. 110, p. 95-101, 2012.

MOREIRA, R. Y. O.; ARRUDA, M. S. P.; ARRUDA, A. C.; SANTOS, L. S.; MULLER, A. H.; GUILHON, G. M. S. P.; SANTOS, A. S.; TEREZO, E. Antraquinonas e naftoquinonas do caule de um espécime de reflorestamento de *Tectona grandis* (Verbanaceae). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 16, n.3, p. 392-396, 2006.

MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. **Journal of Immunological Methods**, v. 65, p. 55-63, 1983.

MURRAY, P. R., PFALLER, M. A.u, São Paulo: Elsevier, 2006.

NARASIMHAN, B.; BELSARE, D.; PHARANDE, D.; MOURYA, V.; DHAKE, A. Esters, amides and substituted derivatives of cinnamic acid: synthesis, antimicrobial activity and QSAR investigations. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v.39, n.10, p.827-834, 2004.

NATELLA, F., NARDINI, M., DI FELICE, M., SCACCINI, C. Benzoic and cinnamic acid derivatives as antioxidants: structure-activity relation. **Journal of Agriculture and Food Chemistry**, v.47, n.4, p.1453-1459, 1999.

NEVAGI, R. J., DIGHE, S. N., DIGHE, S. N. Biological and medicinal significance of benzofuran. **Europeana Journal of Medicinal Chemistry**, v.97, p.561-581, 2015.

NGUYEN, H. N., AHN, Y. J., ASMIS, R. 23-Hydroxy ursolic acid protects atherosclerosis-prone mice from monocyte dysfunction. **Free Radical Biology and Medicine**, v.112, p.119, 2017.

NICHINO, C.; KOBAYASHI, K.; FUKUSHIMA, M. Halleridone, a cytotoxic constituent from *Cornus controversa*. **Journal of Natural Products**, v. 51, n. 6 p. 1281-1282, 1988.

OGURA, M.; CRODELL, G. A.; FARNSWORTH, N. R. Potential anticâncer agentes. III. Jacaranone, a novel phytoquinoid from *Jacaranda caucana*. **Lloydia**, v.39, n. 4, p. 255-257, 1976.

- OH, I., YANG, W. Y., PARK, J., LEE, S., MAR, W., OH, K., SHIN, J. In vitro Na⁺/K⁺-ATPase inhibitory activity and antimicrobial activity of sesquiterpenes isolated from *Thujopsis dolabrata*. **Archives of Pharmacal Research**, v.34, n.12, p.2141-2147, 2011.
- OH, S., JUNG, K. Y., SON, K. H., PARK, S. H., LEE, I. S., AHN, K. S., LEE, H. *In vitro* anticomplementary activity of hederagenin saponins isolated from roots of *Dipsacus asper*. **Archives of Pharmacal Research**, v. 22, n.3, p. 317-319, 1999.
- OHRAN, F.; BARIS, O.; YANMIS, D.; BAL, T.; GUVENALP, Z.; GULLUCE, M. Isolation of some luteolin derivatives from *Mentha longifolia* (L.) Hudson subsp. *Longifolia* and determination of their genotoxic potencies. **Food Chemistry**, v. 135, p. 764-769, 2012.
- OKEKE, M. I.; IROEGBU, C. U.; EZE, E. N.; OKOLI, A. S.; ESIMONE, C. O. Evaluation of extracts of the root of *Landophia owerrience* for antibacterial activity. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 78, p. 119-127, 2001.
- OLEA, R. S. G.; ROQUE, N. F. Análise de misturas de triterpenos por RMN de ¹³C. **Química Nova**, v. 13, n.4, p.278-281, 1990.
- OSTROSKY, E. A., MIZUMOTO, M. K., LIMA, M. E. L., KANEKO, T. M., NISHIKAWA, S. O., FREITAS, B. R. Métodos para avaliação da atividade antimicrobiana e determinação da concentração mínima inibitória (CMI) de plantas medicinais. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, n. 2, p. 301-307, 2008.
- OU, B., HAMPSCH, M. W., PRIOR, R. L. Development and validation of an improved oxygen radical absorbance capacity assay using fluorescein as the fluorescent probe. **Journal of Agriculture and Food Chemistry**, v.49, n.10, p.4619-4626, 2001.
- PAN, J.; YUAN, C.; LIN, C.; JIA, Z.; ZHENG, R. Pharmacological activities and mechanisms of natural phenylpropanoid glycosides. **Pharmazie**, v. 58, p. 767-775, 2003.
- PANDA, S., JAFRI, M., KAR, A., MEHETA, B. K. Thyroid inhibitory, antiperoxidative and hypoglycemic effects of stigmasterol isolated from *Butea monosperma*. **Fitoterapia**, v. 80, n. 2, p. 123- 126, 2009.
- PARK, C. M., SONG, Y. S. Luteolin and luteolin-7-O-glucoside inhibit lipopolysaccharide-induced inflammatory responses through modulation of NF- κ B/AP-1/PI3K-Akt signaling cascades in RAW 264.7 cells. **Nutrition Research and Practice**, v.7, p.423-429, 2013.
- PARK, E. H., KAHNG, J. H., LEE, S. H., SHIN, K. H. An anti-inflammatory principle from cactus. **Fitoterapia**, v. 72, p. 288-290, 2001.
- PEREIRA, L. C., REZENDE, M. G., CHAUTEMS, A., NETO, L. M. Gesneriaceae da Serra da Pedra Branca, Caldas, Estado de Minas Gerais, Brasil. **Hoehnea**, v.46, n.4, e472019, 2019.
- PEREIRA, W. L., OLIVEIRA, T. T., KANASHIRO, M., COSTA, M. R. Ação antiproliferativa do flavonoide morina e do extrato da folha de oliveira (*Olea europaea* L.) contra a linhagem de célula H460. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 17, n. 4, p. 798-806, 2015.
- PERONA, J. S., CABELLO-MORUNO, R., RUIZ-GUTIERREZ, V. The role of virgin olive oil components in the modulation of endothelial function. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v.17, p.429-445, 2006.

PERRET, M., CHAUTEMS, A., ARAUJO, A. O., SALAMIN, N. Temporal and spatial origin of Gesneriaceae in the New World inferred from plastid DNA sequences. **Botanical Journal of the Linnean Society**, v.171, p.61-79, 2013.

PETTIT, G. R., NUMATA, A., TAKEMURA, T., ODE, R. H., NARULA, A. S., SCHMIDT, J. M., CRAGG, G. M., PASE, C. P. Antineoplastic agentes, 107. Isolation of acteoside and isoacteoside from *Castilleja linariaefolia*. **Journal of Natural Products**, v. 53, n.2, p.456-458, 1990.

PHANTHONG, P., MORALES, N. P., CHANCHARUNEE, S., MANGMOOL, S., ANANTACHOKE, N., BUNYAPRAPHATSARA, N. Biological activity of *Dolichandrone serrulata* flowers and their active components. **Natural Product Communications**, v. 10, n. 8, p. 1387-1390, 2015.

PIERONI, A., PACHALY, P. An ethnopharmacological study on common privet (*Ligustrum vulgare*) and phillyrea (*Phillyrea latifolia*). **Fitoterapia**, v.71, p.S89-S94, 2000.

PIETTA, P. Flavonoids as Antioxidants. **Journal of Natural Products**, v. 63, p.1035-1042, 2000.

PRIOR, R.L., HOANG, H., GU, L., WU, X., BACCHIOCCA, M., HOWARD, L., HAMPSCHWOODILL, M., HUANG, D., OU, B., JACOB, R. Assays for hydrophilic and lipophilic antioxidante capacity (oxygen radical absorbance capacity (ORACFL)) of plasma and other biological and food samples. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 51, p. 3273-3279, 2003.

RALI, S., OYEDEJI, O. O., AREMU, O. O., OYEDEJI, A. O., NKEH-CHUNGAG, B. N. Semisynthesis of derivatives of oleanolic acid from *Syzygium aromaticum* and their antinociceptive and anti-inflammatory properties. **Mediators of Inflammation**, v. 2016:8401843, 2016.

RANA, A., BHANGALIA, S., SINGH, P. H. A new phenylethanoid glucoside from *Jacaranda mimosifolia*. **Natural Product Research**, v.27, n.13, p.1167-1173, 2012.

RIOS, J. L., RECIO, M. C. Medicinal plants and antimicrobial activity. **Journal of Ethnopharmacology**, v.100, p. 80-84, 2005.

RIVA, D.; BARISON, A.; STEFANELLO, M. E. A.; POLIQUESI, C. B.; RUIZ, A. L. T. G.; CARVALHO, J. E.; SALVADOR, M. J., Estudo químico de *Sinningia allagophylla* guiado por testes de atividade antiproliferativa. **Química Nova**, v. 35, p. 974-977, 2012.

ROBERTS, S. C., Production and engineering of terpenoids in plant cell culture. **Nature chemical biology**, v.3, n.7, p.37-95, 2007.

RUKSILP, T., SICHAEM, J., KHUMKRATOK, S., SIRIPONG, P., TIP-PYANG, S. Constituents of the roots of *Morinda coreia*. **Chemistry of Natural Compounds**, v. 29, n. 4, p. 746-748, 2013.

RUKSILP, T.; SICHAEM, J.; KHUMKRATOK, S.; SIRIPONG, P.; TIP-PYANG, S., Chemical constituents of the roots of *Morinda coreia*. **Chemistry of Natural Products**, v. 49, n. 4, p.746-748, 2013.

SÁ, M. S.; COSTA, J. F. O.; KRETTLI, A. U.; ZALIS, M. G.; MAIA, G. L. A.; SETTE, I. M. F.; CÂMARA, C. A.; FILHO, J. M. B.; GIULIETTI-HARLEY, A. M.; SANTOS, R. R.; SOARES, M. B. P. Antimalarial activity of betulinic acid and derivatives in vitro

against *Plasmodium falciparum* and in vivo in *P. berghei*-infected mice. **Parasitology Research**, v. 105, p. 275-279, 2009.

SÁ, R. C. S., ANDRADE, L. N., OLIVEIRA, R. R. B., SOUSA, D. P. A Review on anti-inflammatory activity of phenylpropanoids found in essential oils. **Molecules**, v.19, p.1459-1480, 2014.

SAHA, S., WALIA, S., KUMAR, J., PARMAR, B. S. Structure-biological activity relationships in triterpenic saponins: the relative activity of protobassic acid and its derivatives against plant pathogenic fungi. **Pest Management Science**, v.66, p.825-831, 2010.

SALUCCI, S., BURATTINI, S., BATTISTELLI, M., BUONTEMPO, F., CANONICO, B., MARTELLI, A.M., PAPA, S., FALCIERI, E. Tyrosol prevents apoptosis in irradiated keratinocytes. **Journal of Dermatological Science**, v.80, p.61–68, 2015.

SALVADOR, M.J.; FERREIRA, E.O.; MERTENS-TALCOTT, S.U.; CASTRO, W.V.; BUTTERWECK, V.; DERENDORF, H.; DIAS, D.A Isolation and HPLC quantitative analysis of antioxidante flavonoids from *Alternanthera tenella* Colla. **Zeitschrift für Naturforschung**, v. 61, p. 19-25, 2006.

SALVADOR, M.J.; FERREIRA, E.O.; PRAL, E.M.F.; ALFIERI, S.C.; ALBUQUERQUE, S.; ITO, I.Y.; DIAS, D.A. Bioactivity of crude extracts and some constituents of *Blutaparon portulacoides* (Amaranthaceae). **Phytomedicine**, v. 9, p. 566, 2002.

SALVADOR, M.J.; PEREIRA, P.S.; FRAN.A, S.C.; CANDIDO, R.C.; ITO, I.Y.; DIAS, D.A. Comparative study of antibacterial and antifungal activity of callus culture and adults plants from *Alternanthera maritima* (Amaranthaceae). **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 34, p. 131-136, 2003.

SÁNCHEZ-CALVO, J. M., BARBERO, G. R., GUERREO-VÁSQUEZ, G., DURÁN, A. G., MACÍAS, M., RODRÍGUEZ-IGLESIAS, M. A., MOLINILLO, J. M. G., MACÍAS, F. A. Synthesis, antibacterial and antifungal activities of naphthoquinone derivatives: a structure-activity relationship study. **Medicinal Chemistry Research**, v.25, p.1274-1285, 2016.

SASAKI, H., NISHIMURA, H., MOROTA, T., CHIN, M., MITSUHASHI, H., KOMATSU, Y., MARUYAMA, H., GUO-RUI, T., WEI, H., YU-LANG, X. Immunosuppressive Principles of *Rehmannia glutinosa* var. *hueichingensis*. **Planta Medica**, v.55, n.5, p.458-462, 1989.

SCHARF, D. R.; VERDAN, M. H.; RIBEIRO, M. A.; SIMIONATTO, E. L.; S., E. L.; SALVADOR, M. J.; BARISON, A.; STEFANELLO, M. E. A. Naphthocromenes and related constituents from the tubers of *Sinningia allagophylla*. **Journal of Natural Products**, v. 79, p. 792-798, 2016.

SEO, Y. J.; PYO, E.; PARK, J.; KIM, J.; SUNG, S. H.; OH, W. K. Nrf2-Mediated HO-1 induction and antineuroinflammatory activities of halleridone. **Journal of Medicinal Food**, v. 20, n. 11, p. 1091- 1099, 2017.

SERBIAN, I., STRÖHL, D., CSUK, R. Interconversion of hederagenin and gypsogenin and accessing 4-*epi*-hedragonic acid. **Phytochemistry Letters**, v. 39, p.35-38, 2020.

SHAO, S., FENG, Z., YANG, Y., JIANG, J., ZHANG, P. Eight new phenylethanoid glycoside derivatives possessing potential hepatoprotective activities from the fruits of *Forsythia suspensa*. **Fitoterapia**, v.122, p.132-137, 2017.

SHARMA, P. Cinnamic acid derivatives: A new chapter of various pharmacological activities. **Journal of Chemical and Pharmaceutical Research**, v.3, n.2, 403- 423, 2011.

SHENG, G., ZHANG, J., PU, X., MA, J., LI, C. Protective effect of verbascoside on 1-methyl-4-phenylpyridinium ion-induced neurotoxicity in PC12 cells. **European Journal of Pharmacology**, v.451, p.119-124, 2002.

SHERIDAN, H.; NESTOR, C.; DRISCOLL, L. O.; HOOK, I. Isolation, structure elucidation, and cytotoxic evaluation of furanonaphthoquinones from *in vitro* plantlets and cultures of *Streptocarpus dunnii*. **Journal of Natural Products**, v. 74, p. 82-85, 2011.

SHI, M., HE, W., LIU, Y., LI, X., YANG, S., XU, Q. Protective effect of total phenylethanoid glycosides from *Monochasma savatieri* Franch on myocardial ischemia injury, **Phytomedicine**, v.20, n.14, p.1251-1255, 2013.

SHIKOV, A.N.; DJACHUK, G.I.; SERGEEV, D.V.; POZHARITSKAYA, O.N.; ESAULENKO, E.V.; KOSMAN, V.M.; MAKAROV, V.G. Birch bark extract as therapy for chronic hepatitis C - a pilot study. **Phytomedicine**, v. 18, n. 10, p. 807-810, 2011.

SHIN, J.; LEE, H. J.; JUNG, D. B.; JUNG, J. H.; LEE, H. J.; LEE, E. O.; LEE, S. G.; SHIM, B. S.; CHOI, S. H.; KO, S. G.; AHN, K. S.; JEONG, S. J.; KIM, S. H. Suppression of STAT3 and HIF-1 alpha mediates anti-angiogenic activity of betulinic acid in hypoxic PC-3 prostate cancer cells. **PLoS One**, v. 6, n. 6, e21492, 2011.

SHIN, K., KIM, R., AZEFACK, T. L., DAVID, L., LUC, S. B., CHOUDHARY, M. I., PARK, H., CHOI, J., LEE, K. *In vitro* anti-inflammatory activity of 23-hydroxyursolic acid isolated from *Cussonia bancoensis* in murine macrophage RAW 264.7 Cells. **Planta Medica**, v.70, n.9, p.803-807, 2004.

SHOYAMA, Y., MATSUMOTO, M., NISHIOKA, I. Four caffeoyl glycosides from callus tissue of *Rehmannia glutinosa*. **Phytochemistry**, v.25, n.7, p.1633-1636, 1986.

SIDJUI, L. S., ZEUKO'O, E. M., TOGHUEO, R. M. K., NOTÉ, O. P., MAHIOU-LEDDÉ, V., HERBETTE, G., FEKAM, F. B., OLLIVIER, E., FOLEFOU, G. N. Secondary metabolites from *Jacaranda mimosifolia* and *Kigelia africana* (Bignoniaceae) and their anticandidal activity. **Records of Natural Products**, v. 8, n. 3, p. 307-311, 2014.

SILVA, A. M. P., PAIVA, S. R., FIGUEIREDO, M. R., KAPLAN, M. A. C. Atividade biológica de naftoquinonas de espécies de Bignoniaceae. **Revista Fitos**, v. 7, n. 4, p. 207-2015, 2012.

SILVA, A. S.; AMORIM, M. S.; FONSECA, M. M.; SALVADOR, M. J.; SÁ, E. L.; STEFANELLO, M. E. A. A New cytotoxic naphthoquinone and other chemical constituents of *Sinningia reitzii*. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 30, p. 2060-2065, 2019.

SILVA, C. H. P. de M. **Bacteriologia: um texto ilustrado**, Teresópolis: Eventos, 1999.

SILVA, R. L., DEMARQUE, D. P., DUSI, R. G., SOUZA, J. P. B., ALBERNAZ, L. C., ESPINDOLA, L. S. Residual larvicidal activity of quinones against *Aedes aegypti*. **Molecules**, v. 25, p. 3978-3990, 2020.

SIMÕES, C. M. O., GUERRA, M. P. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 5 ed. Editora da UFSC, Florianópolis, p.1102, 2004

SINGH, P., SINGH, I. N., MONDAL, S. C., SINGH, L., GARG, V. K. Platelet-activating factor (PAF)-antagonists of natural origin. **Fitoterapia**, v.84, p.180-201, 2013.

SOARES, A. S.; BARBOSA, F. L.; R. DÍGER, A. L.; HUGHES, D. L.; SALVADOR, M. J.; ZAMPRONIO, A. R.; STEFANELLO, M. E. A. Naphthoquinones of *Sinningia reitzii* and anti-inflammatory/antinociceptive activities of 8-hydroxydehydrodunnione. **Journal of Natural Products**, v. 80, p. 1837-1843, 2017.

SON, J. K., JUNG, S. J., JUNG, J. H., FANG, Z., LEE, C. S., SEO, C. S., MOON, D. C., MIN, B. S., KIM, M. R., WOO, M. H. Anticancer constituents from the roots of *Rubia cordifolia* L. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v., 56, n. 2., p. 213-216, 2008.

SONI, M. G., BURDOCK, G. A., CHRISTIAN, M. S., BITLER, C. M., CREA, R. Safety assessment of aqueous olive pulp extract as an antioxidant or antimicrobial agent in foods. **Food and Chemical Toxicology**, v.44, n.7, p.903-915, 2006.

SOUZA, G. V.; SIMAS, A. S.; BASTOS-PEREIRA, A. L.; FROIS, G. R. A.; RIBAS, J. L.C.; VERDAN, M. H.; KASSUYA, C. A. L.; STEFANELLO, M. E.; ZAMPRONIO, A. R., Antinociceptive activity of the ethanolic extract, fractions, and aggregatin D isolated from *Sinningia aggregata* tubers. **Plos One**, v. 10, 2015, e0117501, doi:10.1371/journal.pone.0117501.

SUNG, T. V., STEGLICH, W., ADAM, G. Triterpene Glycosides from *Schefflera octophylla*. **Phytochemistry**, v.30, n.7, p.2349-2356, 1991.

SWINNY, E.E.; BLOOR, S.J.; WONG, H., ¹H and ¹³C NMR assignments for the 3-deoxyanthocyanins, luteolinidin-5-glucoside and apigeninidin-5-glucoside. **Magnetic Resonance Chemistry**, v. 38, p. 1031-1033, 2000.

TAKAGI, K., PARK, E., KATO, H. Anti-inflammatory Activities of hederagenin and crude saponin isolated from *Sapindus mukorossi* Gaertn. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v.28, n.4, p.1183-1188, 1980.

TAKAYA, M., NOMURA, M., TAKAHASHI, T., KONDO, Y., LEE, K., KOBAYASHI, S. 23-Hydroxyursolic acid causes cell growth-inhibition by inducing caspase-dependent apoptosis in human cervical squamous carcinoma HeLa Cells. **Anticancer Research**, v. 29, p.995-1000, 2009.

TAN, G.T., MILLER, J.F., KINGHORN, A.D., HUGHES, S.H., PEZZUTO, J.M. HIV-1 and HIV-2 reverse transcriptases: a comparative study of sensitivity to inhibition by selected natural products. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v.185, p.370–378, 1992.

TANAKA, J. C. A., VIDOTTI, G. J., SILVA, C. C., A new tormentic acid derivative from *Luehea divaricata* Mart. (Tiliaceae). **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 14, n. 3, p. 475-478, 2003.

- TANG, Y. -F., HUANG, D. -F., XIE, M. -Y., XIE, X. -M., WAN, Y., DAI, D. -D. Effects of verbascoside and isoverbascoside on proliferation of dendritic cells. **Chinese Pharmaceutical Journal**, v. 34, n.23, p.1785-1787, 2008.
- TAPONDJOU, L. A., LONTSI, D., SONDEGAM, B. L., CHOI, J., LEE, K. T., JUNG, H. J., PARK, H. J. *In vivo* anti-nociceptive and anti-inflammatory effect of the two triterpenes, ursolic acid and 23-hydroxyursolic acid, from *Cussonia bancoensis*. **Archives of Pharmacal Research**, v.26, p.143-146, 2003.
- TAVARES, W. **Antibióticos e Quimioterápicos para o clínico**. São Paulo: Atheneu, 2006.
- THOMSON, R.H. **Naturally occurring quinones**. Academic Press, New York, 1971.
- TORTORA, G., FUNKE, B. R., CASE, C. **Microbiologia**, Porto Alegre: Artmed, 2005.
- TSAI, J.; PENG, W.; CHIU, T.; LAI, S.; LEE, C. Anti-inflammatory effects of *Scoparia dulcis* L. and betulinic acid. **The American Journal of Chinese Medicine**, v. 39, n. 5, p. 943-956, 2011.
- VECHIA, L. D., GNOATTO, S. C. B., GOSMANN, G. Derivados oleananos e ursanos e sua importância na descoberta de novos fármacos com atividade antitumoral, anti-inflamatória e antioxidante. **Química Nova**, v.32, n.5, p.1245-1252, 2009.
- VERDAN, M. H, KOOLEN, H. F.; SALVADOR, M. J.; BARISON, A.; STEFANELLO, M. L. A. A new naphthoquinone from *Sinningia leucotricha* (Gesneriaceae), **Natural Product Communications**, v. 10, p. 625-626, 2015a.
- VERDAN, M. H., BARISON, A.; S., E. L.; SALVADOR, M. J.; POLIQUESI, C. B.; EBERLIN, M. N.; STEFANELLO, M. E. A., Lactones and quinones from the tubers of *Sinningia aggregata*. **Journal of Natural Products**, v. 73, n. 8, p. 1434-1437, 2010.
- VERDAN, M. H., CERVI, A.; CAMPOS, F. R.; BARISON, A.; STEFANELLO, M. E. A., Anthraquinones and ethylcyclohexane derivatives from *Sinningia speciosa* "Fyfiana". **Biochemical, Systematics and Ecology**, v. 37, p. 40-42, 2009.
- VERDAN, M. H.; EHRENFRIED, C. A.; SCHARF, D. R.; CERVI, A.C.; SALVADOR, M.J.; BARISON, A.; STEFANELLO, M. E. A. Chemical constituents from *Sinningia canescens* and *S. warmingii*. **Natural Products Communications**, v. 9, n. 10, p. 1535-1537, 2014.
- VERDAN, M. H.; SOUZA, L. M.; CARVALHO, J. E.; COSTA, D. B. V.; SALVADOR, M. J.; BARISON, A.; STEFANELLO, M. E. A. Two new hydronaphthoquinones from *Sinningia aggregata* (Gesneriaceae) and cytotoxic activity of aggregatin D, **Chemistry & Biodiversity**, v.12, p.148-153, 2015b.
- VERDAN, M. H.; STEFANELLO, M. E. A., Secondary metabolites and biological properties of Gesneriaceae species, **Chemistry & Biodiversity**, v. 9, p. 2701-2731, 2012.
- VERDAN, M.E.; SCHARF, D.R.; BARISON, A.; SALVADOR, M.J.; STEFANELLO, M.E.A. Further chemical constituents from *Sinningia canescens* and *S. leucotricha* (Gesneriaceae). **Phytochemistry Letters**, v. 22, p. 205-209, 2017.
- VERONESI, R., FOCACCIA, R. **Tratado de Infectologia**, São Paulo: Atheneu, 2010.
- VIANNA FILHO, M. D. M., MANÃO, C.YG., BASTOS, M. & CALLADO, C.H. Threatened flora of Ilha Grande, Rio de Janeiro, Brasil. **Hoehnea** 47: e772019, 2020.

- WADA H., SHIMIZU Y., TANAKA N., CAMBIE C. R., BRAGGINS E. J. Chemical and chemotaxonomical studies of ferns. LXXXVII. Constituents of *Trichomanes reniforme*. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v.43, n.3, p.461-465, 1995.
- WAHBA, H. M.; ABOUZID, S. F.; SLEEM, A. A.; APERS, S.; PIETERS, L.; SHAHAT, A. A. Chemical and biological investigation of some *Clerodendrum* species cultivated in Egypt. **Pharmaceutical Biology**, v. 49, n. 1, p. 66-72, 2011.
- WAN, Y.; WU, Y. L.; LIAN, L. H.; XIE, W. X.; LI, X.; OUYANG, B. Q.; BAI, T.; LI, Q.; YANG, N.; NAN, J. X. The anti-fibrotic effect of betulinic acid is mediated through the inhibition of NF- κ B nuclear protein translocation. **Chemico-Biological Interactions**, v. 195, n. 3, p. 215-223, 2012.
- WANI, T. A., MASOODI, F. A., GANI, A., BABA, W. N., RAHMANIAN, N., AKHTER, R., WANI, I. A., AHMAD, M. Olive oil and its principal bioactive compound: Hydroxytyrosol – A review of the recent literature. **Trends in Food Science & Technology**, v.77, p.77-90, 2018.
- WANG, J., CHEN, S., ZHANG, Y., GUAN, J., SU, G., DING, M., LI, W., ZHAO, Y. Anti-inflammatory and analgesic activity based on polymorphism of cedrol in mice. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v.68, p.13-18, 2019.
- WANG, X.; YE, X.; LIU, R.; CHEN, H.; LIANG, X.; ZHANG, X.; WANG, Z.; LI, W.; HAI, C. Antioxidant activities of oleanolic acid in vitro: Possible role of Nrf2 and MAP kinases. **Chemico-Biological Interactions**, v.184, p. 328-337, 2010.
- WEBER, A., MIDDLETON D. J., CLARK, J. L., MÖLLER, M. Keys to the infrafamilial taxa and genera of Gesneriaceae. **Journal of the Indian Association for Angiosperm Taxonomy**, v.30, n.1, p.5-47, 2020.
- WELLINGTON, K. Understanding cancer and the anticancer activities of naphthoquinones – a review. **Royal Society of Chemistry**, v.5, p.20309-20338, 2015.
- WINEFIELD, C.S.; LEWIS, D.H.; SWINNY, E.E.; ZHANG, H.; ARATHOON, H.S.; FISCHER, T.C.; HALBWIRTH, H.; STICH, K.; GOSCH, C.; FORKMANN, G.; DAVIES, K.M. Investigation of the biosynthesis of 3-deoxyanthocyanins on *Sinningia cardinalis*. **Physiologia Plantarum**, v.124, p. 419-430, 2005.
- WINIEWSKI, V.; VERDAN, M. H.; RIBEIRO, M. A.; TASCO, A. J. H.; SALVADOR, M. J.; STEFANELLO, M. E. A. Warmingiins A and B, two new dimeric naphthoquinone derivatives from *Sinningia warmingii* (Gesneriaceae). **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 28, n. 4, p. 598-602, 2017.
- WOLSKA, K. I.; GRUDNIAK, A. M.; FIECEK, B.; KRACZKIEWICZ-DOWJAT, A.; KUREK, A. Antibacterial activity of oleanolic and ursolic acids and their derivatives. **Central European Journal of Biology**, v. 5, n. 5, p. 534-553, 2010.
- WU, A., ZENG, W., WONG, V. K., ZHU, Y., LO, A. C. Y., LIU, L., LAW, B. Y. Hederagenin and α -hederin promote degradation of proteins in neurodegenerative diseases and improve motor deficits in MPTP-mice. **Pharmacological Research**, v. 115, p.25-44, 2017.
- XIE, Y., KUMAR, D., BODDURI, V. D. V., TARANI, P. S., ZHAO, B., MIAO, J., JANG, K., SHIN, D. Microwave-assisted parallel synthesis of benzofuran-2-carboxamide derivatives bearing anti-inflammatory, analgesic and antipyretic agents. **Tetrahedron Letters**, v.55, n.17, p.2796-2800, 2014.

XIONG, Q., HASE, K., TEZUKA, Y., TANI, T., NAMBA, T., KADOTA, S. Hepatoprotective activity of phenylethanoids from *Cistanche deserticola*. **Planta Medica**, v.64, n.2, p.120-125, 1998.

XU, H.; ZHANG, N.; CASIDA, J.E. Insecticides in Chinese medicinal plants: Survey leading to jacaranone, a neurotoxicant and glutathione-reactive quinol. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 51, p. 2544-2547, 2003.

XUE, Z.; YANG, B. Phenylethanoid glycosides: research advances in their phytochemistry, pharmacological activity and pharmacokinetics. **Molecules**, v.21, p. 1-25, 2016.

YANG, G., CHEN, B., ZHANG, Z., GONG, J., BAI, H., LI, J., WANG, Y., LI, B. Cytotoxic activities of extracts and compounds from *Viscum coloratum* and its transformations products by *Rhodobacter sphaeroides*. **Applied Biochemistry and Biotechnology**, v.152, p.353-365, 2009.

YOSHIKAWA, M., MATSUDA, H., MORIKAWA, T., XIE, H., NAKAMURA, S., MURAOKA, O. Phenylethanoid oligoglycosides and acylated oligosugars with vasorelaxant activity from *Cistanche tubulosa*. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v.14, n.22, p.7468-7475, 2006.

YUK, J. E., WOO, J. S., YUN, C. Y., LEE, J. S., KIM, J. H., SONG, G. Y., YANG, E. J., HUR, I. K., KIM, I. S. Effects of lactose- β -sitosterol and β -sitosterol on ovalbumin-induced lung inflammation in actively sensitized mice. **International Immunopharmacology**, v. 7, p.1517–1527, 2007.

YUN, Y.; HAN, S.; PARK, E.; YIM, D.; LEE, S.; LEE, C. K.; CHO, K.; KIM, K. Immunomodulatory activity of betulinic acid by producing pro-inflammatory cytokines and activation of macrophages. **Archives of Pharmacal Research**, v. 26, n. 12, p.1087-1095, 2003.

YVIN, J. C.; CHEVOLOT, L.; CHEVOLOT-MAGUEUR, A. M.; COCHARD, J. C. First isolation of jacaranone from an alga, *Delesseria sanguinea*. A metamorphosis inducer of Pecten Larvae. **Journal of Natural Products**, v. 48, n. 5, p. 814-816, 1985.

ZAITLEIN, D. Intraspecific diversity in *Sinningia speciosa* (Gesneriaceae: Sinningieae), and possible origins of the cultivated florist's gloxinia. **AoB Plants**, pls039, 2012. doi:10.1093/aobpla/pls039.

ZANG, Y., IGARASHI, K., LI, Y. Anti-diabetic effects of luteolin and luteolin-7-O-glucoside on KK-A^y mice. **Bioscience, Biotechnology and Biochemistry**, v.80, n.8, p.1580-1586, 2016.

ZHANG, K., LU, J., YAO, L. Involvement of the dopamine D1 receptor system in the anxiolytic effect of cedrol in the elevated plus maze and light – dark box tests. **Journal of Pharmacological Sciences**, v.142, p.26-33, 2020.

ZHANG, Y., HAN, L., CHEN, S., GUAN, J., QU, F., ZHAO, Y. Hair growth promoting activity of cedrol isolated from the leaves of *Platycladus orientalis*. **Biomecicine & Pharmacotherapy**, v.83, p.641-647, 2016.

ZHENG, J., HUANG, T., XUE, M., CHEN, J., FENG, L., DU, R., FENG, Y. Current knowledge and development of hederagenin as a promising medicinal agent: a comprehensive review. **RSC Advances** v.8, p.24188-24202, 2018.

ZHIJIE, G., DAVID, J. M., LARISA, M. D., SIDNEY, M. Hecht: Inhibitors of DNA polymerase β : Activity and mechanism. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 16, v. 8, p. 4331-4340, 2008.